

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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**

XALKORI 200 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Crizotinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Weiß opake und pinkfarbene opake Hartkapsel, mit dem Aufdruck „Pfizer“ auf der Kappe und „CRZ 200“ auf dem Unterteil

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit XALKORI sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt veranlasst und begleitet werden.

#### ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von XALKORI ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich), bei kontinuierlicher Einnahme.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dieses bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 6 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht

mehr einnehmen. Patienten dürfen keine doppelte Dosis zur selben Zeit einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

### Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen, die zu Therapieunterbrechungen führten, Neutropenien, Transaminasenerhöhung, Übelkeit und Erbrechen. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen die zu einer Dosisreduktion führten, waren Transaminasenerhöhung, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm und Neutropenien. Falls eine Dosisreduktion nötig ist, sollte die Dosis von XALKORI auf zweimal täglich 200 mg reduziert werden. Falls eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Dosis dann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit auf einmal täglich 250 mg geändert werden. Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

**Tabelle 1: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten<sup>a,b</sup>**

CTCAE <sup>c</sup> Grad	XALKORI-Behandlung
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 2$ , dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 2$ , dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg <sup>d</sup>

a. Ausnahme Lymphopenie (außer in Zusammenhang mit klinischen Ereignissen, z. B. Infektionen durch opportunistische Erreger).

b. Bei Patienten, die Neutropenien und Leukopenien entwickelten, siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8.

c. *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.*

d. Bei Wiederauftreten sollte die Gabe bis zur Erholung auf Grad  $\leq 2$  unterbrochen werden, dann sollte die Gabe mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wieder auftretender Grad-4-Toxizitäten.

**Tabelle 2: XALKORI Dosismodifikation – Nicht hämatologische Toxizitäten**

CTCAE <sup>a</sup> Grad	XALKORI-Behandlung
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin $\leq$ Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 1$ oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250 mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200 mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird <sup>b</sup>
ALT- oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/ Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird <sup>c</sup>
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 1$ , Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg <sup>b</sup>
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch
Bradykardie Grad 2, 3 <sup>c, d</sup>	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 1$ oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher
Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert	Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva

CTCAE <sup>a</sup> Grad	XALKORI-Behandlung
	<p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder wird ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit ursprünglicher Dosis bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p> <p>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, identifiziert oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p>
<p>Bradykardie Grad 4<sup>c,d,e</sup></p> <p>Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert</p>	<p>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden</p> <p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und ihre Anwendung abgebrochen oder ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit einmal täglich 250 mg bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle</p>

a. NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

b. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Toxizitäten von Grad 3 und höher. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

c. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

d. Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute (bpm).

e. Therapieabbruch bei Wiederauftreten.

### Leberfunktionsstörung

XALKORI wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. In den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST oder ALT  $> 2,5 \times$  ULN (oberer Normalwert [*upper limit of normal*]) ausgeschlossen, oder, falls verursacht durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung, mit  $> 5,0 \times$  ULN oder bei Gesamtbilirubinwerten  $> 1,5 \times$  ULN. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ( $60 \leq$  Kreatinin-Clearance [CLcr]  $< 90$  ml/min) oder mäßiger ( $30 \leq$  CLcr  $< 60$  ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich, da eine Analyse der Populationspharmakokinetik bei diesen Patienten keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Crizotinib-Exposition im *Steady State* zeigte. Die Crizotinib-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr  $< 30$  ml/min) erhöht sein. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, sollten auf

eine orale Gabe einmal täglich 250 mg eingestellt werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosis, nach mindestens 4 wöchiger Behandlung, auf zweimal täglich 200 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Ältere Patienten*

Von den 172 Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 27 (16 %) 65 Jahre oder älter. Von den 149 Patienten in Studie A waren 20 (13 %) 65 Jahre oder älter. Von den 934 Patienten in Studie B waren 152 (16 %) 65 Jahre oder älter (siehe Abschnitt 5.2). Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XALKORI bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser geschluckt werden und sollten nicht zerdrückt, aufgelöst oder geöffnet werden. Sie können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden, da hierdurch die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöht werden kann; Johanniskraut sollte vermieden werden, weil es die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern kann (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Bestimmung des ALK-Status

Bei der Bestimmung des ALK-Status eines Patienten ist es wichtig, dass eine gut validierte und etablierte Methode ausgewählt wird, um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden.

### Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität mit tödlichem Ausgang trat bei weniger als 1 % der Patienten in klinischen Studien während der XALKORI-Behandlung auf. Eine ALT-Erhöhung auf größer als  $3 \times \text{ULN}$  bei gleichzeitiger Erhöhung von Gesamtbilirubin auf größer als  $2 \times \text{ULN}$  ohne Erhöhung der alkalischen Phosphatase wurde in klinischen Studien bei weniger als 1 % der Patienten beobachtet. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 wurden bei 17 % der Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und bei 4 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, Grad-3- und -4-Erhöhen von ALT beobachtet. Grad-3- und -4-Erhöhen von ALT wurden bei 7 % der Patienten in Studie A und 8 % der Patienten in Studie B beobachtet. Erhöhungen der Grade 3 und 4 waren im Allgemeinen nach Therapieunterbrechung reversibel. Bei 2 Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 (1 %), 1 Patient aus Studie A ( $< 1 \%$ ) und 5 Patienten aus Studie B ( $< 1 \%$ ) war jedoch ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich. Transaminase-Anstiege traten in der Regel innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert  $> 3 \times \text{ULN}$  unabhängig von ALT/ AST) sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8). Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach

einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger. Zu Patienten mit Transaminasenanstieg siehe Abschnitt 4.2.

### Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche und/ oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit XALKORI behandelt werden, auftreten. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 und den Studien A und B (n = 1.255) hatten 33 (2,6 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, ILD jeglichen Grades, einschließlich 13 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 6 (0,5 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 2 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Bei Verdacht einer ILD/ Pneumonitis sollte die XALKORI-Therapie unterbrochen werden. Arzneimittelinduzierte ILD/ Pneumonitis sollte bei Patienten mit ILD-ähnlichen Beschwerden bei der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden, dazu gehören Pneumonitis, strahlenbedingte Pneumonitis, allergische Pneumonitis, interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), Alveolitis, Lungeninfiltration, Pneumonie, Lungenödem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Aspirationspneumonie, Bronchitis, obliterative Bronchiolitis und Bronchiektasie. Nach Ausschluss anderer potenzieller ILD-/ Pneumonitisursachen sollte die Therapie mit XALKORI bei der Diagnose einer mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden ILD/ Pneumonitis dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### QT-Intervall-Verlängerung

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit XALKORI behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2) eine QTc-Verlängerung beobachtet, die zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de Pointes*) oder plötzlichen Tod führen kann. Nutzen und potenzielle Risiken von Crizotinib sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Bradykardie, einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerung oder bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von welchen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung und/ oder Störungen im Elektrolythaushalt, sorgfältig abgewogen werden. XALKORI sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem ist die regelmäßige Überwachung der Elektrokardiogramme (EKG), der Elektrolyte sowie der Nierenfunktion erforderlich. Wenn XALKORI eingesetzt wird, sollten so kurz wie möglich vor der Verabreichung der ersten Dosis ein EKG aufgenommen sowie eine Elektrolytbestimmung (z. B. Calcium, Magnesium, Kalium) durchgeführt werden. Zudem wird eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytbestimmungen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung im Fall von Erbrechen, Diarrhö, Dehydration oder Nierenfunktionsstörung. Falls erforderlich, müssen die Elektrolyte korrigiert werden. Falls die QTc sich im Vergleich zum Ausgangswert um 60 ms oder mehr verlängert jedoch unter 500 ms liegt, sollte Crizotinib abgesetzt und ein Kardiologe konsultiert werden. Verlängert sich die QTc auf 500 ms oder mehr muss unverzüglich ein Kardiologe hinzugezogen werden. Für Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftritt, siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

### Bradykardie

Therapiebedingte Bradykardien jeglicher Ursachen wurden im Rahmen klinischer Studien bei 5 bis 10 % der mit Crizotinib behandelten Patienten berichtet. Symptomatische Bradykardien (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) können bei Patienten, die XALKORI erhalten, auftreten. Die volle Wirksamkeit von Crizotinib auf die Senkung der Herzfrequenz kann sich erst mehrere Wochen nach Behandlungsbeginn entwickeln. Aufgrund des erhöhten Risikos der Ausbildung einer symptomatischen Bradykardie ist die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierend wirkenden Mitteln (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem, Clonidin, Digoxin) so weit wie möglich zu vermeiden. Herzfrequenz und Blutdruck müssen regelmäßig überprüft werden. Bei asymptomatischer Bradykardie ist keine Dosismodifikation erforderlich. Zur Behandlung von Patienten, die

symptomatische Bradykardien entwickeln, siehe Abschnitte Dosismodifikation und Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Herzinsuffizienz

In klinischen Studien mit Crizotinib und während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Herzinsuffizienz als schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Nebenwirkung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit oder ohne vorbestehende Herzerkrankungen, die Crizotinib erhalten, sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödem, rasche Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention) überwacht werden. Eine Unterbrechung der Anwendung, eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch muss je nach Bedarf in Betracht gezogen werden, falls solche Symptome beobachtet werden.

### Neutropenie und Leukopenie

In klinischen Studien mit Crizotinib (randomisierte Phase-3-Studie 1 sowie Studien A und B) wurden Neutropenien der Grade 3 oder 4 sehr häufig gemeldet (6 % bis 13 %). Leukopenien der Grade 3 oder 4 wurden häufig (2 %) gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei weniger als 1 % der Patienten wurde in klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie festgestellt. Wenn klinisch indiziert, sollte ein großes Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt werden. Beim Auftreten von Grad-3- oder -4-Abnormalitäten oder bei Fieber oder einer Infektion sollte beides häufiger überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Gastrointestinale Perforation

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von XALKORI nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem Verlauf berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einem Risiko für gastrointestinale Perforation (z. B. Divertikulitis in der Vorgeschichte, Metastasen des Gastrointestinaltrakts, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für gastrointestinale Perforation) sollte Crizotinib mit Vorsicht angewendet werden.

Crizotinib sollte abgesetzt werden, wenn Patienten eine gastrointestinale Perforation entwickeln. Die Patienten sollten über die ersten Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation informiert werden und darauf hingewiesen werden, dass sie in solchen Fällen rasch einen Arzt konsultieren sollten.

### Nierenfunktionsstörung

Die Crizotinib-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Wirkungen auf das Sehvermögen

Sehstörungen traten bei Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie den Studien A und B auf. Es sollte eine ophthalmologische Abklärung (z. B. Sehschärfe, Fundoskopie und Spaltlampenuntersuchung) in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Abschnitt 4.8).

### Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierenden Substanzen,

Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und/ oder Antiarrhythmika ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 QT-Intervall-Verlängerung, Bradykardie sowie Abschnitt 4.5).

#### Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung einer oralen 150-mg-Einzeldosis Crizotinib mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der systemischen Crizotinib-Exposition, wobei die Werte für Crizotinib  $AUC_{inf}$  und  $C_{max}$  etwa das 3,2-Fache bzw. 1,4-Fache der Werte betragen, die bei alleiniger Gabe von Crizotinib nachweisbar sind.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (bestimmte Proteaseinhibitoren wie Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, bestimmte Azol-Antimykotika wie Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol, bestimmte Makrolide wie Clarithromycin, Telithromycin, und Troleandomycin) sollte deshalb vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft kann ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Inhibitoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

##### Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Anwendung einer 250 mg Einzeldosis Crizotinib mit Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP3A4-Induktor, führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Crizotinib zu einer Abnahme der Werte für Crizotinib  $AUC_{inf}$  und  $C_{max}$  um 82 % bzw. 69 %. Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Induktoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Induktoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

##### Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen

Die Löslichkeit von Crizotinib in Wasser ist pH-abhängig, wobei ein niedriger (saurer) pH-Wert zu höherer Löslichkeit führt. Die Gabe einer 250-mg-Einzeldosis Crizotinib im Anschluss an eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Esomeprazol 1-mal täglich führte zu einem etwa 10%igen Abfall der Crizotinib-Gesamtexposition ( $AUC_{inf}$ ) und zu keiner Veränderung der Spitzenexposition ( $C_{max}$ ); das Ausmaß der Änderung der Gesamtexposition war klinisch nicht bedeutsam. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Crizotinib mit Substanzen, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen (wie z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H<sub>2</sub>-Blocker oder Antazida), keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

##### Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Crizotinib verändert werden können

Im Anschluss an eine 28-tägige zweimal tägliche Gabe von 250 mg Crizotinib an Tumorpatienten betrug die AUC für orales Midazolam im Vergleich zur alleinigen Anwendung das 3,7-Fache, was darauf schließen lässt, dass Crizotinib ein mäßiger CYP3A-Inhibitor ist. Die gleichzeitige Gabe von Crizotinib mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite, wozu unter anderem Alfentanil,

Cisaprid, Ciclosporin, Ergot-Derivate, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine enge klinische Kontrolle erfolgen.

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Crizotinib ein CYP2B6-Inhibitor ist. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Bupropion, Efavirenz), zu erhöhen.

In *In-vitro*-Studien mit humanen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Crizotinib durch den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und den konstitutiven Androstanrezeptor (CAR) regulierte Enzyme induzieren kann (z. B. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). *In vivo* wurde jedoch keine Induktion beobachtet, wenn Crizotinib gleichzeitig mit dem CYP3A-Testsubstrat Midazolam angewendet wurde. Es wird zu Vorsicht geraten, wenn Crizotinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden. Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva reduziert werden kann.

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Crizotinib ein schwacher UGT1A1 und UGT2B7 Inhibitor ist. Deswegen besteht die Möglichkeit, dass Crizotinib die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Medikamenten erhöht, die vorwiegend von UGT1A1 (z. B. Raltegravir, Irinotecan) oder UGT2B7 (Morphin, Naloxon) metabolisiert werden.

Basierend auf einer *In-vitro*-Studie kann davon ausgegangen werden, dass Crizotinib intestinales P-gp hemmt. Deshalb kann die Anwendung von Crizotinib zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Es wird eine enge klinische Überwachung angeraten, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

*In vitro* ist Crizotinib ein OCT1- und OCT2-Inhibitor. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erhöhen, die Substrate für OCT1 oder OCT2 sind (z. B. Metformin, Procainamid).

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de pointes* induzieren können (z. B. Klasse IA [Quinidin, Disopyramid] oder Klasse III [z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid], Methadon, Cisaprid, Moxifloxacin, Antipsychotika usw.), sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In klinischen Studien wurde das Auftreten von Bradykardien beobachtet; deshalb sollte Crizotinib wegen des Risikos für ausgeprägte Bradykardie mit Vorsicht angewendet werden, wenn es in Kombination mit anderen möglicherweise Bradykardie-auslösenden Substanzen (z. B. Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem, Betablocker, Clonidin, Guanfacin, Digoxin, Mefloquin, Anticholinesterasen, Pilocarpin) eingesetzt wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit XALKORI eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Während und für mindestens 90 Tage nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

## Schwangerschaft

Bei Gabe an schwangere Frauen kann XALKORI fetale Schädigungen verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Crizotinib bei schwangeren Frauen vor. Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Crizotinib ist aufgrund des klinischen Zustands der Mutter erforderlich. Wenn Crizotinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, sollten die Patientin oder die Partnerinnen der Patienten über das potenzielle Risiko für den Fetus unterrichtet werden.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Crizotinib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen des möglichen Risikos für den Säugling sollten Mütter angewiesen werden, das Stillen während der Behandlung mit XALKORI zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3).

## Fertilität

Basierend auf nicht klinischen Untersuchungen könnte die Behandlung mit XALKORI die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung hinsichtlich Möglichkeiten der Fertilitätskonservierung beraten lassen.

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

Beim Fahren oder Bedienen von Maschinen wird zu Vorsicht geraten, da bei den Patienten während der Behandlung mit XALKORI symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie), Sehstörungen oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Daten der XALKORI-Exposition von 172 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an der randomisierten Phase-3-Studie 1 teilnahmen und 1 083 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an 2 einarmigen klinischen Studien (Studie A und B) teilnahmen. Diese Patienten erhielten eine kontinuierliche orale Initialdosis von 250 mg zweimal täglich.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC sind Hepatotoxizität, ILD/ Pneumonitis, Neutropenie und QT-Intervall-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25\%$ ) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC sind Sehstörungen, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Ödeme, Transaminasenerhöhung und Müdigkeit.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 werden Nebenwirkungen aufgelistet, die bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC auftraten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 Crizotinib erhielten, wobei die mediane Behandlungsdauer 31 Wochen betrug.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Unterbrechung der Gabe des Arzneimittels geführt haben, waren Neutropenie (8 %), Transaminasenerhöhung (8 %), Übelkeit (5 %) und Erbrechen (3 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen geführt haben, waren

Transaminasenerhöhung (8 %), verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (3 %) und Neutropenie (2 %). Nebenwirkungen, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden und zum Therapieabbruch geführt haben, traten bei 11 (6 %) Patienten auf die mit Crizotinib behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch geführt haben, waren interstitielle Lungenerkrankung (2 %) und Transaminasenerhöhungen (1 %).

Die in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien geordnet, wobei die Häufigkeitskategorien entsprechend der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

**Tabelle 3: In der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit Crizotinib berichtete Nebenwirkungen\***

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie <sup>a</sup> (27 %) Anämie <sup>b</sup> (17 %)	Leukopenie (9 %)	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Verminderter Appetit (27 %)	Hypophosphatämie (3 %)	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Neuropathie <sup>c</sup> (19 %) Dysgeusie (26 %)		
<b>Augenerkrankungen</b>	Sehstörungen <sup>c</sup> (60 %)		
<b>Herzerkrankungen</b>	Schwindel <sup>d</sup> (22 %)	Herzinsuffizienz <sup>f</sup> (1 %) Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (5 %) Bradykardie <sup>g</sup> (5 %) Synkope (3 %)	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Interstitielle Lungenerkrankung <sup>h</sup> (4 %)	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö (60 %) Erbrechen (47 %) Übelkeit (55 %) Obstipation (42 %)	Dyspepsie (8 %)	Gastrointestinale Perforation (< 1 %)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Transaminasenerhöhung <sup>i</sup> (38 %)	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (8 %)	Leberversagen (< 1 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag (9 %)	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nierenzyste <sup>j</sup> (4 %)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ödem <sup>k</sup> (31 %) Müdigkeit (27 %)		

\* Die Prozentangaben der Arzneimittelnebenwirkungen basieren auf 172 Patienten aus Studie 1, mit Ausnahme von Herzinsuffizienz, deren Häufigkeit auf 1.669 Patienten mit ALK-positiven NSCLC aus klinischen Studien basiert. Einschließlich der in den Sammelbegriffen berichteten Fälle:

a. Neutropenie (febrile Neutropenie, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt)

b. Anämie (Anämie, Hämoglobin erniedrigt)

- c. Neuropathie (Dysästhesie, Gangstörung, Hypoästhesie, Muskelschwäche, Neuralgie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie, brennendes Gefühl auf der Haut)
- d. Schwindel (Gleichgewichtsstörung, Schwindel, Schwindel orthostatisch)
- e. Sehstörungen (Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, beeinträchtigtes Sehen, Glaskörpertrübungen)
- f. Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion verringert, linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenödem). Im Rahmen von klinischen Studien (n = 1.669) hatten 19 (1,1 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine Herzinsuffizienz jeglichen Grades, 8 (0,5 %) Patienten hatten Grad 3 oder 4 und 3 (0,2 %) Patienten einen tödlichen Verlauf.
- g. Bradykardie (Bradykardie, Sinusbradykardie)
- h. Interstitielle Lungenerkrankung (akutes respiratorisches Distress-Syndrom, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)
- i. Transaminasenerhöhung (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktion anomal, Transaminasenerhöhung)
- j. Nierenzyste (Nierenzyste)
- k. Ödem (Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokale Schwellung, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem)

Die zur Sicherheitsanalyse herangezogene Population in der Studie B umfasste 934 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 23 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25$  %) umfassten Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Ödem, Obstipation und Müdigkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 ( $> 3$  %) in der Studie B waren Neutropenie, Transaminasenerhöhung und Obstipation.

Die zur Sicherheitsanalyse herangezogene Population in der Studie A umfasste 149 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 43 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25$  %) in der Studie A umfassten Übelkeit, Sehstörungen, Diarrhö, Erbrechen, Ödeme, Obstipation, Schwindel, Müdigkeit und verminderter Appetit.

#### Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

##### Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität mit tödlichem Ausgang trat bei weniger als 1 % der Patienten während der XALKORI-Behandlung in klinischen Studien auf. Ein gleichzeitiger Anstieg von ALT auf größer als  $3 \times$  ULN und Gesamtbilirubin größer als  $2 \times$  ULN ohne Erhöhung der alkalischen Phosphatase wurde bei weniger als 1 % der Patienten in klinischen Studien beobachtet.

Grad-3- und -4-Erhöhen der ALT wurden in der randomisierten Phase-3-Studie 1 bei 17 % der Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, im Vergleich zu 4 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, beobachtet. Grad-3- und -4-Erhöhen von ALT wurden bei 7 % der Patienten in Studie A und 8 % der Patienten in Studie B beobachtet.

Transaminasenerhöhungen (ALT, AST) traten in der Regel innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 1 oder 2 betrug in den Studien A und B sowie in der randomisierten Phase-3-Studie 1 22 bis 26 Tage. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 3 oder 4 betrug 30 bis 43 Tage.

Erhöhungen der Grade 3 und 4 waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Gabe reversibel. Bei 8 % der Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 und 3 % der Patienten aus den Studien A und B mussten aufgrund der Transaminasenerhöhungen Dosisreduktionen vorgenommen werden. Bei 2 Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 (1 %), 1 Patient aus Studie A ( $< 1$  %) und 5 Patienten aus Studie B ( $< 1$  %) war jedoch ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Leberfunktionstest einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten

während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger.

Patienten sollten hinsichtlich Hepatotoxizität überwacht und wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 empfohlen behandelt werden.

### Gastrointestinale Wirkungen

Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Obstipation waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen betrug 2 bis 3 Tage. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte bis mittelschwere Ereignisse. Die Häufigkeit des Auftretens nahm nach 3 bis 4 Wochen ab. Unterstützend sollten Antiemetika verabreicht werden. Es traten vorwiegend leichte bis mittelschwere Diarrhö und Obstipation auf. Die unterstützende Behandlung bei Diarrhö und Obstipation sollte die Gabe der üblichen Antidiarrhoika bzw. Laxanzien umfassen.

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von XALKORI nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem Verlauf berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### QT-Intervall-Verlängerung

Bei 5 (3,4 %) Patienten der randomisierten Phase-3-Studie 1 bzw. 10 (1,1 %) Patienten der Studie B wurde ein QTcF (korrigiertes QT mittels Fridericia-Methode)  $\geq 500$  ms aufgezeichnet. Eine maximale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF  $\geq 60$  ms wurde bei 9 (6,3 %) bzw. 38 (4,3 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 bzw. der Studie B beobachtet. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 wurde bei 6 (3,5 %) Patienten im Elektrokardiogramm eine Grad 3 oder 4 QT-Verlängerung jeglicher Ursachen festgestellt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2).

In einer einarmigen EKG-Substudie (siehe Abschnitt 5.2), bei der verblindete manuelle EKG-Messungen eingesetzt wurden, hatten 11 (21 %) Patienten einen Anstieg für QTcF von  $\geq 30$  bis  $< 60$  ms und 1 Patient (2 %) hatte einen Anstieg für QTcF von  $\geq 60$  ms im Vergleich zum Ausgangswert. Keiner der Patienten hatte ein maximales QTcF  $\geq 480$  ms. Die zentrale Trendanalyse zeigte, dass die größte mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF bei 12,3 ms lag (95%-KI 5,1 bis 19,5 ms, Kleinste-Quadrate-Mittelwerte [LS] aus der Varianzanalyse [ANOVA]) und 6 Stunden nach Gabe der Dosis an Tag 1 des Zyklus 2 aufgetreten ist. Alle oberen Grenzen des 90%-KI für die mittlere Veränderung (LS) im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF lagen an allen Zeitpunkten an Tag 1 des Zyklus 2 bei  $< 20$  ms.

Eine QT-Verlängerung kann zu Arrhythmien führen und ist ein Risikofaktor für einen plötzlichen Tod. Eine QT-Verlängerung kann sich klinisch als Bradykardie, Schwindel und Synkope manifestieren. Des Weiteren können Störungen im Elektrolythaushalt, Dehydration und Bradykardie das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen. Bei Patienten mit einer GI-Toxizität wird eine periodische Kontrolle des EKGs und der Elektrolytlevel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Bradykardie

Therapiebedingte Bradykardien jeglicher Ursachen wurden bei 8 (5 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1, 13 (9 %) Patienten in der Studie A sowie 108 (10 %) Patienten in der Studie B gemeldet.

In den Studien 1, A und B hatten 19 von 170 (11 %) Patienten, 26 von 144 (18 %) Patienten bzw. 90 von 890 (10 %) Patienten eine Herzfrequenz  $< 50$  bpm. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit Bradykardie im Zusammenhang stehen, sollte sorgfältig überprüft werden. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sollten gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten Dosismodifikation und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

### Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche und/ oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit XALKORI behandelt werden, auftreten. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 und den Studien A und B (n = 1.255) hatten 33 (2,6 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine ILD jeglichen Grades, einschließlich 13 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 6 (0,5 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 2 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen von ILD/ Pneumonitis sollten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Wirkungen auf das Sehvermögen

Behandlungsbedingte Sehstörungen jeglicher Ursachen, zumeist visuelle Beeinträchtigungen, Photopsie, verschwommenes Sehen und Glaskörpertrübungen, berichteten 103 (60 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie 99 (66 %) bzw. 513 (55 %) Patienten in den Studien A bzw. B. Dieses Ereignis wurde als leicht (96 %), mittelschwer (3 %) oder schwer (< 1 %) berichtet, wobei die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten in Studie 1 5 Tage, in Studie A 15 Tage und in Studie B 7 Tage betrug. Bei keinem der Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1, bei 1 Patienten in der Studie A und 4 Patienten in der Studie B war eine vorübergehende Therapieunterbrechung notwendig. Bei 1 Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 und 1 Patienten in der Studie B war aufgrund von Sehstörungen eine Dosisreduktion erforderlich. Ein dauerhafter Abbruch der Crizotinib-Behandlung aufgrund von Sehstörungen war bei keinem Patienten in den Studien 1, A und B erforderlich.

Basierend auf dem Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK) berichteten Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit XALKORI behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, eine höhere Inzidenz von Sehstörungen. Die Sehstörungen traten im Allgemeinen erstmalig in der ersten Woche der Anwendung des Arzneimittels auf. Die meisten Patienten im XALKORI-Arm der randomisierten Phase-3-Studie 1 (> 50 %) berichteten Sehstörungen, die gemäß Patientenfragebogen an 4 bis 7 Tagen pro Woche auftraten, bis zu 1 Minute andauerten und mild waren oder keine Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten hatten (0 bis 3 Punkte von maximal 10 Punkten).

Eine ophthalmologische Substudie mit spezifisch ophthalmologischen Untersuchungsmethoden wurde zu definierten Zeitpunkten an 54 ALK-positiven NSCLC-Patienten durchgeführt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. Bei 38 (70,4 %) der 54 Patienten trat eine therapiebedingte Augenerkrankung jeglicher Ursache auf. Bei 30 dieser Patienten wurden ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt. Von diesen 30 Patienten wurde bei 14 (36,8 %) eine ophthalmologische Anomalie jeglicher Art festgestellt, bei 16 (42,1 %) ergab sich kein ophthalmologischer Befund. Die häufigsten Befunde betrafen Spaltlampenmikroskopie (21,1 %), Fundoskopie (15,8 %) und Sehschärfe (13,2 %). Bei vielen der Patienten waren bereits vorbestehende ophthalmologische Anomalien und Begleiterkrankungen dokumentiert, die zu den Augenbefunden beigetragen haben könnten; ein ursächlicher Zusammenhang mit Crizotinib konnte nicht schlüssig gezeigt werden. Es gab keine Befunde bezüglich des Tyndallphänomens und Partikelzahl in der Augenvorderkammer. Keine der mit Crizotinib assoziierten Sehstörungen schien mit Änderungen der bestkorrigierten Sehschärfe, des Glaskörpers, der Retina oder des Sehnervs in Zusammenhang zu stehen.

Es sollte eine ophthalmologische Abklärung in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

### Wirkungen auf das Nervensystem

Behandlungsbedingte Neuropathien jeglicher Ursachen, wie in Tabelle 3 definiert, berichteten 33 (19 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 und 36 (24 %) bzw. 178 (19 %) Patienten in

den Studien A bzw. B. Ebenfalls sehr häufig wurde in diesen Studien über Dysgeusie berichtet, deren Schwere hauptsächlich Grad 1 betrug.

### Nierenzyste

Behandlungsbedingte komplexe Nierenzysten jeglicher Ursachen wurden von 7 (4 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1, 1 (< 1 %) Patient der Studie A sowie 12 (1 %) Patienten der Studie B berichtet. Bei einigen Patienten wurde eine lokale zystische Invasion berichtet, die über die Niere hinausging. Bei Patienten mit Nierenzysten sollte eine regelmäßige Überwachung mit Bildgebung und Urinalysen erwogen werden.

### Neutropenie und Leukopenie

Neutropenie der Grade 3 oder 4 wurde bei 13 %, 6 % bzw. 11 % der Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie der Studie A bzw. der Studie B mit Crizotinib behandelt wurden, beobachtet. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Neutropenien jeglichen Grades lag bei 43, 197 bzw. 47 Tagen. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten einer Neutropenie des Grades 3 oder 4 lag bei 165, 197 bzw. 64 Tagen. Bei 2 %, 1 % bzw. 3 % der Patienten, die im Rahmen der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie der Studie A bzw. der Studie B mit Crizotinib behandelt wurden, war aufgrund der Neutropenie eine Dosisreduktion erforderlich. Bei < 1% der Patienten in der Studie B war aufgrund von Neutropenien ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich. Bei keinem der Patienten aus der Studie A sowie aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 war ein dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von Neutropenien erforderlich. Bei < 1 % der Patienten wurde in den klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie berichtet.

Bei 2 % der Patienten wurde eine Leukopenie der Grade 3 oder 4 sowohl in der randomisierten Phase-3-Studie 1 als auch in der Studie B, bzw. bei < 1 % der Patienten aus der Studie A beobachtet. In der randomisierten Phase-3-Studie 1, der Studie A bzw. der Studie B betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Leukopenien jeglichen Grades 64, 75 bzw. 43 Tage. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Leukopenien der Grade 3 oder 4 betrug 373, 299 bzw. 75 Tage.

Bei < 1 % der Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie der Studie B war aufgrund von Leukopenien eine Dosisreduktion erforderlich. In der Studie A waren keine Dosisreduktionen aufgrund von Leukopenien erforderlich. Bei keinem der Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1, der Studie A oder der Studie B war ein dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von Leukopenien erforderlich.

In der randomisierten Phase-3-Studie 1 wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von 5 % bzw. 13 % beobachtet. In der Studie A wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von < 3 % bzw. 8 % beobachtet. In der Studie B wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von < 3 % bzw. 8 % beobachtet.

Wenn klinisch indiziert, sollte das große Blutbild und das Differenzialblutbild bestimmt werden, engmaschig bei Grad-3- oder -4-Toxizitäten sowie bei Auftreten von Fieber oder einer Infektion. Zu Patienten, die hämatologische Abweichungen in Laboruntersuchungen entwickeln, siehe Abschnitt 4.2.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit XALKORI besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Es gibt kein Antidot für XALKORI.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren  
ATC-Code: L01XE16

#### Wirkmechanismus

Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR, c-Met) RTK und der Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK. In biochemischen *Assays* zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten *Assays*. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK) oder Amplifikationen des *ALK*- oder *MET*-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die Tumorexotransplantate trugen, welche ALK-Fusionsproteine exprimierten, zeigte Crizotinib eine antitumorale Wirksamkeit, einschließlich einer ausgeprägten zytoreduktiven Anti-Tumor-Aktivität. *In vivo* war die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren dosisabhängig und korrelierte mit der pharmakodynamischen Hemmung der Phosphorylierung von ALK-Fusionsproteinen (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK).

#### Klinische Studien

##### *Randomisierte Phase-3-Studie 1*

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC mit oder ohne Hirnmetastasen wurde in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen Phase-3-Studie (Studie 1) untersucht. Primäres Ziel dieser Studie war der Nachweis, dass Crizotinib 250 mg, zweimal täglich oral eingenommen, der dem Behandlungsstandard entsprechenden Zweitlinien-Chemotherapie (Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> oder Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>), alle 21 Tage intravenös (i.v.) verabreicht, überlegen ist, bezogen auf die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (*Progression-Free Survival*, PFS) von Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, denen zuvor nur 1 platinbasiertes Chemotherapieregime für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC verabreicht wurde. Die Patienten mussten ein ALK-positives NSCLC haben, das vor der Randomisierung durch den „*Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit*“-Test des Zentrallabors identifiziert wurde. Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, erhielten als erste Wahl Pemetrexed, es sei denn, sie hatten Pemetrexed bereits als Teil ihrer vorangegangenen Therapie erhalten oder bei ihnen lag eine Plattenepithelkarzinom-Histologie vor. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die progressionsfreie Überlebenszeit, wobei die Krankheitsprogression mittels einer unabhängigen radiologischen Begutachtung (*Independent Radiology Review*, IRR) beurteilt wurde. Sekundäre Endpunkte beinhalten die objektive Ansprechrare (*Objective Response Rate*, ORR), bestimmt mittels unabhängiger radiologischer Begutachtung (IRR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DR), das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr sowie die Patienten-berichteten Endpunkte (*Patient-Reported Outcomes*, PRO). Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes die bisherige Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST-definierten und mittels unabhängiger radiologischer Begutachtung (IRR) nachgewiesenen Krankheitsprogression fortsetzen, wenn der

Eindruck bestand, dass der Patient daraus einen klinischen Nutzen bezog. Patienten, die im Rahmen der Randomisierung dem Chemotherapie-Arm zugeordnet worden waren, konnten beim Vorliegen einer nach RECIST definierten und durch die unabhängige radiologische Begutachtung (IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln. Die Gesamtpopulation der Studie 1 umfasste 347 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC. 173 Patienten wurden in den Crizotinib-Arm randomisiert (172 Patienten erhielten Crizotinib) und 174 Patienten wurden in den Chemotherapie-Arm randomisiert (99 [58 %] Patienten erhielten Pemetrexed und 72 [42 %] Patienten erhielten Docetaxel). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem ECOG-Performancestatus (ECOG-PS) (0 bis 1, 2), nach Hirnmetastasen (vorhanden, abwesend) und vorangegangener Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (ja, nein). Die mediane Dauer der Studienbehandlung betrug 31 Wochen im Crizotinib-Arm im Vergleich zu 12 Wochen im Chemotherapie-Arm.

58 von 84 (69 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und 17 von 119 (14 %) Patienten, die die Chemotherapie erhielten, setzten die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort.

Die Hauptcharakteristika bezüglich Demographie und Ausgangsstatus der Patienten, die in den Crizotinib- bzw. den Chemotherapie-Arm dieser Studie eingeschlossen wurden, waren vergleichbar. Die demographischen Charakteristika der gesamten Studienpopulation waren: 56 % weiblich, medianes Alter 50 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 (39 %) oder 1 (52 %), 52 % weiß und 45 % asiatisch, 4 % aktuelle Raucher, 33 % ehemalige Raucher und 63 % Nieraucher. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: metastasierte Erkrankung bei 93 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 93 % der Patienten.

Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) bestimmten progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1). Die positive Auswirkung von Crizotinib auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) zeigte sich in allen Subgruppen der Patienten, definiert anhand der Basischarakteristika, wie Alter, Geschlecht, Rasse, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS, Vorliegen von Hirnmetastasen sowie vorausgegangene EGFR-TKI-Therapie. Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie auch zu einer signifikanten Verbesserung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) beurteilten objektiven Ansprechrate (ORR).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DR) betrug 32,1 Wochen (95%-KI: 26,4; 42,3) im Crizotinib-Arm und 24,4 Wochen (95%-KI: 15,0; 36,0) im Chemotherapie-Arm.

Zum Zeitpunkt der Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS), lagen noch keine endgültigen Daten zum Gesamtüberleben (OS) vor. In der vorläufigen Analyse des Gesamtüberlebens (OS) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Crizotinib und Chemotherapie, jedoch wurden die potenziell verzerrenden Effekte des Crossovers der Patienten in den Studiengruppen noch nicht bereinigt. Von den 174 Patienten im Chemotherapie-Arm wurden 112 (64,4 %) anschließend mit Crizotinib behandelt.

Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 sind in der Tabelle 4 zusammengefasst, die Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Abbildung 1 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) ist in der Abbildung 2 dargestellt.

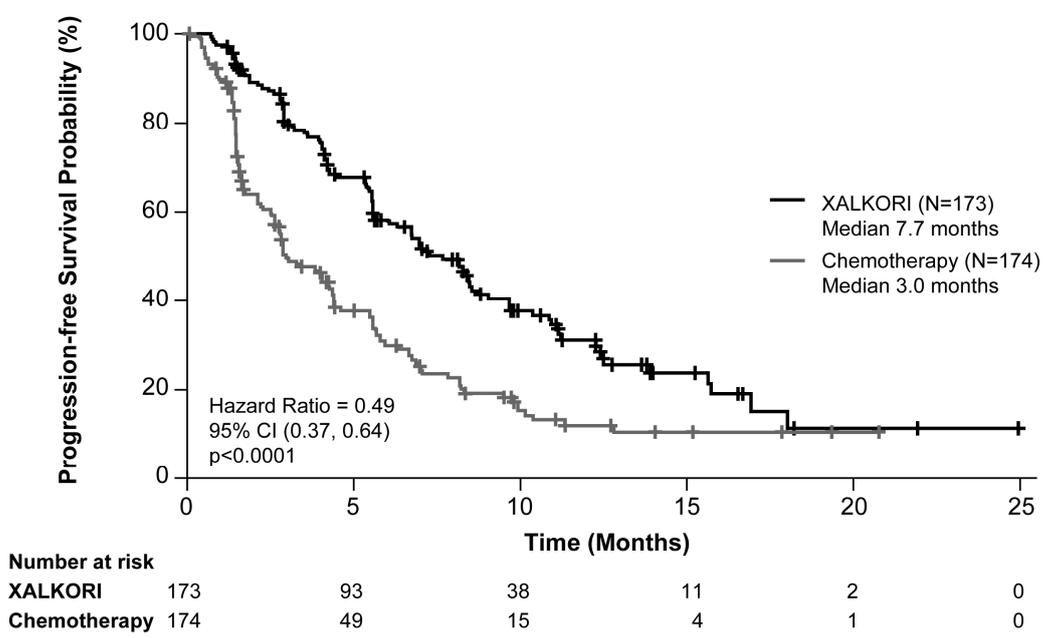
**Tabelle 4: Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 für ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC (Gesamtpopulation)**

Wirksamkeitsparameter	Crizotinib (n = 173)	Chemotherapie (n = 174)
<b>Progressionsfreie Überlebenszeit (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])</b>		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Art des Ereignisses, n (%)		
Progressive Erkrankung	84 (49 %)	119 (68 %)
Tod ohne objektive Progression	16 (9 %)	8 (5 %)
Mediane PFS in Monaten (95%-KI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 <sup>a</sup> (2,6; 4,3)
HR (95%-KI) <sup>b</sup>	0,49 (0,37; 0,64)	
p-Wert <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Gesamtüberleben<sup>d</sup></b>		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	49 (28 %)	47 (27 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	20,3 (18,1; NE)	22,8 (18,6; NE)
HR (95%-KI) <sup>b</sup>	1,02 (0,68; 1,54)	
p-Wert <sup>c</sup>	0,54	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten <sup>e</sup> % (95%-KI)	86,8 (80,4; 91,2)	83,8 (77,0; 88,7)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr <sup>e</sup> % (95%-KI)	69,5 (60,6; 76,8)	71,8 (63,3; 78,7)
<b>Tumoransprechen (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])</b>		
Objektive Ansprechrate % (95%-KI)	65 % (58; 72)	20 % <sup>f</sup> (14; 26)
p-Wert <sup>g</sup>	< 0,0001	
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Median <sup>e</sup> , Monate (95%-KI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

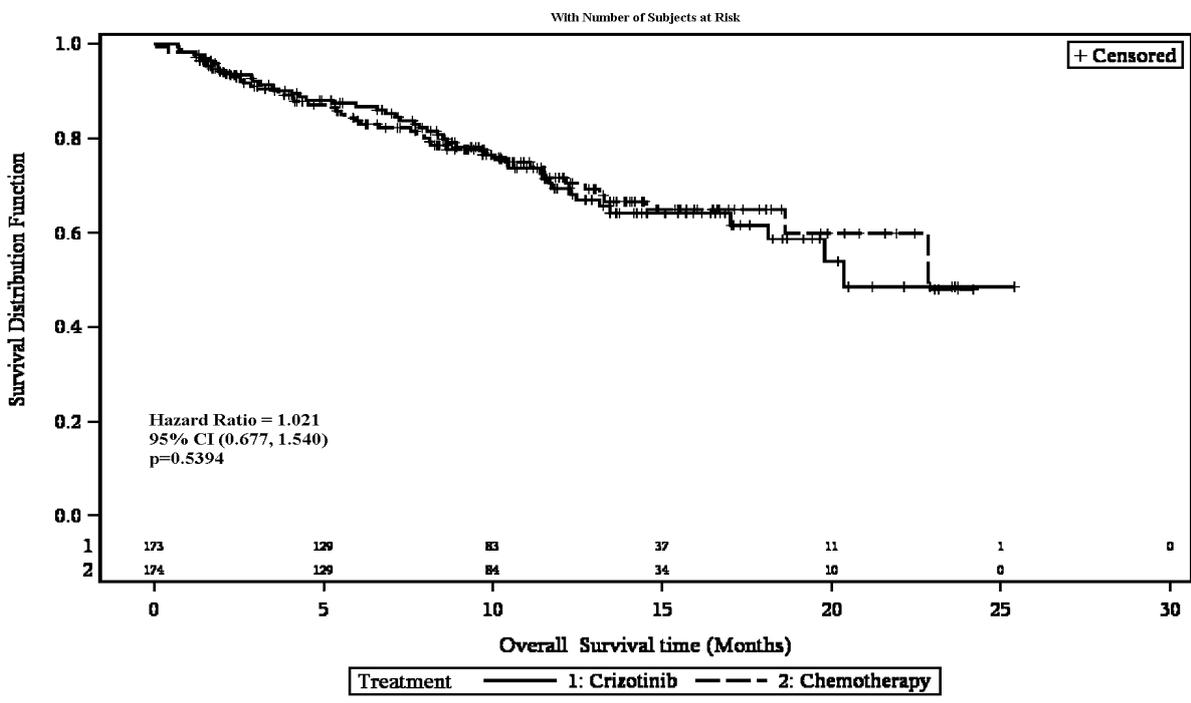
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht

- Die mediane PFS betrug 4,2 Monate (95%-KI: 2,8; 5,7) unter Pemetrexed (HR = 0,59; p = 0,0004 für XALKORI im Vergleich zu Pemetrexed) und 2,6 Monate (95%-KI: 1,6; 4,0) unter Docetaxel (HR = 0,30; p < 0,0001 für XALKORI im Vergleich zu Docetaxel).
- Basierend auf stratifizierter Analyse mittels proportionaler Hazardregression nach Cox.
- Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test.
- Gesamtüberleben-(OS) Interimsanalyse, die bei 40 % der Gesamtanzahl an Ereignissen durchgeführt wurde, die für die endgültige Analyse erforderlich ist.
- Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.
- Die objektive Ansprechrate (ORR) lag bei 29 % (95%-KI: 21 %; 39 %) unter Pemetrexed (p < 0,0001 im Vergleich zu XALKORI) und 7 % (95%-KI: 2 %; 16 %) unter Docetaxel (p < 0,0001 im Vergleich zu XALKORI).
- Basierend auf dem stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel-Test.

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (basierend auf IRR) nach Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1 (Gesamtpopulation)**



**Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1 (Gesamtpopulation)**

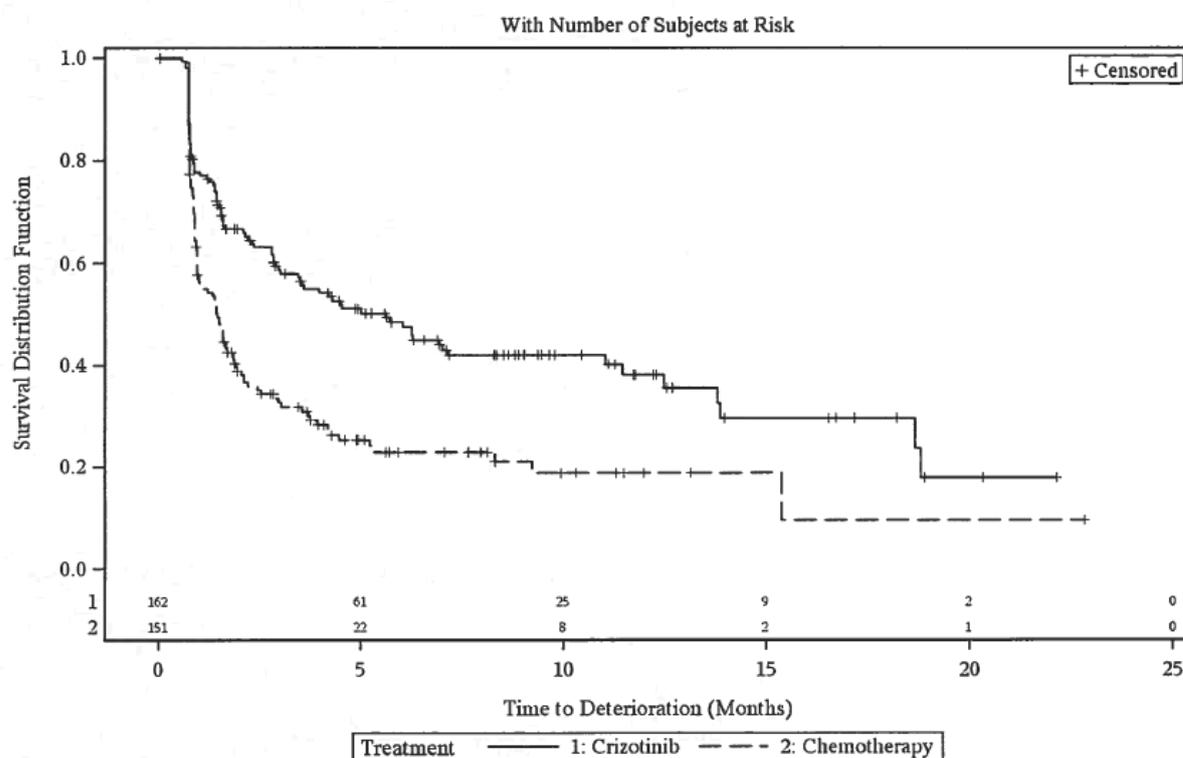


Insgesamt 162 Patienten aus dem Crizotinib-Arm und 151 Patienten aus dem Chemotherapie-Arm haben bei der Basiserhebung und bei mindestens einer weiteren Visite die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13 ausgefüllt.

Crizotinib trug zur Symptomverbesserung bei, indem es die Zeit bis zur Verschlechterung der von den Patienten berichteten Symptome Brustschmerzen, Dyspnoe oder Husten im Vergleich zur

Chemotherapie signifikant verlängerte (Median 5,6 Monate im Vergleich zu 1,4 Monaten) (Hazard Ratio 0,54; 95%-KI: 0,40; 0,71; nach Hochberg adjustierter Log-rank  $p < 0,0001$ ).

**Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung hinsichtlich Schmerzen (in der Brust), Dyspnoe oder Husten (kombinierter Endpunkt) nach Arm (bezüglich der Patient-Reported Outcomes auswertbaren Population)**



Bei den folgenden Symptomen zeigte sich unter Crizotinib eine signifikant größere Verbesserung im Vergleich zur Basiserhebung als unter Chemotherapie: Alopezie (Zyklen 2 bis 15;  $p < 0,05$ ), Husten (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ), Dyspnoe (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ), Hämoptose (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ), Schmerzen im Arm oder in der Schulter (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ), Schmerzen in der Brust (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ) sowie Schmerzen in anderen Körperteilen (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ). Bei den folgenden Symptomen zeigte sich unter Crizotinib eine signifikant geringere Verschlechterung im Vergleich zur Basiserhebung als unter Chemotherapie: periphere Neuropathie (Zyklen 6 bis 20;  $p < 0,05$ ), Dysphagie (Zyklen 5 bis 11;  $p < 0,05$ ) sowie Mundschmerzen (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ).

Crizotinib führte zu einer Erhöhung der allgemeinen Lebensqualität, mit einer signifikanten Verbesserung gegenüber der Basiserhebung im Crizotinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ).

#### *Einarmige Studien beim ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC*

Die Anwendung der XALKORI-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC wurde in 2 multizentrischen, multinationalen, einarmigen Studien (Studie A und B) untersucht. Von den in diese Studien eingeschlossenen Patienten hatten die unten beschriebenen Patienten eine vorausgegangene systemische Therapie gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in beiden Studien die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) gemäß den „*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*“ (RECIST)-Kriterien. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Zeit bis zum Tumoransprechen (*Time to Tumour Response*, TTR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DR), die progressionsfreie Überlebenszeit (*Progression-Free Survival*, PFS) und das

Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS).

Die Patienten erhielten 250 mg Crizotinib zweimal täglich oral.

Damit Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in die klinische Studie A eingeschlossen werden konnten, mussten diese einen ALK-positiven Tumor haben. Ein ALK-positives NSCLC wurde durch eine Reihe lokaler klinischer Nachweisverfahren identifiziert. 149 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, einschließlich 125 Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts in die Studie A eingeschlossen. Die demographischen Charakteristika waren: 50 % weiblich, medianes Alter 51 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 (32 %) oder 1 (55 %), 61 % weiß und 30 % asiatisch, weniger als 1 % waren aktuell Raucher, 27 % ehemalige Raucher und 72 % haben niemals geraucht. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: Metastasen bei 94 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 98 % der Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 42 Wochen.

Damit Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in die klinische Studie B eingeschlossen werden konnten, mussten diese einen ALK-positiven Tumor haben. Bei den meisten Patienten wurde das ALK-positiv NSCLC mit dem „*Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit*“-Test identifiziert. 934 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der Studie B mit Crizotinib behandelt. Die demographischen Charakteristika waren: 57 % weiblich, medianes Alter 52 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0/ 1 (82 %) oder 2/ 3 (18 %), 52 % weiß und 44 % asiatisch, 4 % aktuell Raucher, 30 % ehemalige Raucher und 66 % haben nie geraucht. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: Metastasen bei 92 %; histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 94 % der Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei diesen Patienten 23 Wochen. Die Patienten konnten die bisherige Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST-definierten Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes fortsetzen, falls die Nutzen-Risiko-Abwägung die Fortsetzung der Therapie zuließ. 77 der 106 Patienten (73 %) setzten die Behandlung mit Crizotinib über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort.

765 Patienten (82 %) mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC aus Studie B konnten bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden und wurden zudem durch den gleichen FISH-Test identifiziert, der in der randomisierten Phase-3-Studie 1 verwendet wurde. 8 Patienten sprachen vollständig auf die Behandlung an, während 357 Patienten partiell auf die Behandlung ansprachen gemessen an der objektiven Ansprechrate (ORR) von 48 %. Die mediane Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DR) betrug 47,3 Wochen. In 83 % der Fälle wurde das objektive Tumoransprechen innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen erreicht.

Die wichtigsten Wirksamkeitsdaten aus den Studien A und B sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsdaten aus den Studien A und B für ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC**

Wirksamkeitsparameter	Studie A (n = 125)	Studie B (n = 765)
Objektive Ansprechrate <sup>a</sup> [% (95%-KI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Zeit bis zum Tumoransprechen [Median (Spanne)] Wochen	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Dauer des Ansprechens <sup>b</sup> [Median (95%-KI)] Wochen	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Progressionsfreie Überlebenszeit <sup>b</sup> [Median (95%-KI)] Monate	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) <sup>c</sup>
Medianes Gesamtüberleben (OS)	Nicht erreicht	Nicht erreicht
OS-Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten <sup>b</sup> [% (95%-KI)]	72 (63; 80)	66,5 (62; 70,6) <sup>c</sup>

KI = Konfidenzintervall

- a. 4 Patienten in Studie A und 42 Patienten in Studie B konnten bezüglich des Ansprechens nicht ausgewertet werden.
- b. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.
- c. PFS- und OS-Daten aus der Studie B umfassten 807 Patienten aus der zur Sicherheitsanalyse herangezogenen Population, die durch den FISH-Test identifiziert wurden.

#### Nicht-Adenokarzinom-Histologie

12 Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC und Nicht-Adenokarzinom-Histologie wurden in die randomisierte Phase-3-Studie 1 eingeschlossen. Diese Subgruppe war zu klein, um aus den Ergebnissen verlässliche Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Aus den Studien A und B liegen nur Informationen von 48 Patienten mit einem vorbehandelten Nicht-Adenokarzinom-NSCLC vor, die bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden konnten. Bei 20 dieser Patienten wurde ein partielles Ansprechen beobachtet, woraus sich eine objektive Ansprechrate (ORR) von 42 % ergibt, die niedriger als die in Studie A (60 %) und Studie B (48 %) berichteten objektiven Ansprechraten (ORR) sind.

#### Ältere Patienten

Von den 172 Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 27 (16 %) 65 Jahre oder älter. Von den 149 Patienten in Studie A waren 20 (13 %) 65 Jahre oder älter. Von den 934 Patienten in Studie B waren 152 (16 %) 65 Jahre oder älter. Keine Patienten im Crizotinib-Arm der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie in den Studien A oder B waren 85 Jahre oder älter.

#### Patienten mit Hirnmetastasen

In die randomisierte Phase-3-Studie 1 wurden 52 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden und 57 Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, mit vorbehandelten oder nicht vorbehandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen (HM) eingeschlossen. Die Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) nach 12 Wochen wurde definiert als das beste Gesamtansprechen aus bestätigtem vollständigen Ansprechen (*Complete Response*, CR), bestätigtem partiellen Ansprechen (*Partial Response*, PR) oder Stabilisierung der Krankheit (*Stable Disease*, SD) nach 12 Wochen. Die intrakranielle (IC) Krankheitskontrollrate (DCR) lag nach 12 Wochen bei 65 % bzw. 46 % der Patienten, die mit Crizotinib bzw. Chemotherapie behandelt wurden.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für XALKORI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von NSCLC gewährt. Das Lungenkarzinom ist in der Liste mit Erkrankungen enthalten, die von der Verpflichtung zu pädiatrischen Entwicklungen freigestellt sind, denn diese Erkrankung tritt normalerweise nicht bei Kindern und Jugendlichen auf (siehe Abschnitt 4.2 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, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1. 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

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis im nüchternen Zustand wird Crizotinib mit einer medianen Zeit von 4 bis 6 Stunden absorbiert bis Spitzenplasmakonzentrationen erreicht sind. Bei zweimal täglicher Gabe wurde innerhalb von 15 Tagen ein *Steady State* erreicht. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 250 mg Crizotinib wurde eine absolute Bioverfügbarkeit von 43 % ermittelt.

Bei Gabe einer oralen Einzeldosis von 250 mg an gesunde Probanden wurden die Crizotinib-AUC<sub>inf</sub> und -C<sub>max</sub> durch eine fettreiche Mahlzeit um etwa 14 % verringert. Crizotinib kann mit oder ohne Mahlzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 2.1).

### Verteilung

Nach intravenöser Anwendung einer 50-mg-Dosis betrug das mittlere geometrische Verteilungsvolumen (V<sub>ss</sub>) von Crizotinib 1.772 l, was auf eine umfangreiche Verteilung vom Plasma ins Gewebe hinweist.

Die *In-vitro*-Bindung von Crizotinib an humane Plasmaproteine beträgt 91 % und ist unabhängig von den Arzneimittelkonzentrationen. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass Crizotinib ein P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat ist.

### Biotransformation

*In-vitro*-Studien zeigten, dass im Wesentlichen die CYP3A4/5-Enzyme an der metabolischen Ausscheidung von Crizotinib beteiligt sind. Die primären Abbauwege beim Menschen waren die Oxidation des Piperidinrings zu Crizotinib-Lactam und O-Dealkylierung mit anschließender Phase-2-Konjugation von O-dealkylierten Metaboliten.

*In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Crizotinib ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP2B6 und CYP3A ist (siehe Abschnitt 4.5). *In-vitro*-Studien wiesen nach, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen durch Crizotinib-vermittelte Hemmung des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 sind, unwahrscheinlich sind.

*In-vitro*-Studien belegten, dass Crizotinib ein schwacher Inhibitor von UGT1A1 und UGT2B7 ist (Siehe Abschnitt 4.5). Allerdings deuten *In-vitro*-Studien darauf hin, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen wegen einer Crizotinib-vermittelten Inhibition des Metabolismus von Arzneimitteln, die als Substrate für UGT1A4, UGT1A6 oder UGT1A9 dienen, unwahrscheinlich sind.

*In-vitro*-Studien an humanen Hepatozyten konnten zeigen, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen durch Crizotinib-vermittelte Induktion des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2 sind, unwahrscheinlich sind.

### Elimination

Nach einer Einzeldosis Crizotinib betrug die scheinbare Plasmahalbwertszeit von Crizotinib bei den Patienten 42 Stunden.

Nach Gabe einer radioaktiv markierten 250 mg Einzeldosis Crizotinib an gesunde Probanden fanden sich 63 % der angewendeten Dosis in den Fäzes und 22 % im Urin wieder. Der Anteil unveränderten Crizotinibs betrug etwa 53 % der angewendeten Dosis in den Fäzes und 2,3 % im Urin.

### Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate für Transporter sind

Crizotinib ist *in vitro* ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp). Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

*In vitro* ist Crizotinib ein OCT1- und OCT2-Inhibitor. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erhöhen, die OCT1- oder OCT2-Substrate sind (siehe Abschnitt 4.5).

*In vitro* hemmte Crizotinib in klinisch relevanten Dosen nicht die humanen hepatischen Aufnahmetransporter-Proteine OATP1B1 oder OATP1B3 oder die renalen Aufnahmetransporter-Proteine OAT1 oder OAT3. Das Auftreten von klinischen Arzneimittelwechselwirkungen durch die Crizotinib-vermittelte hepatische oder renale Aufnahmehemmung von Arzneimitteln, die Substrate für diese Transporter sind, ist daher unwahrscheinlich.

### Wirkung auf andere Transportproteine

*In vitro* ist Crizotinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein BSEP-Inhibitor.

### Pharmakokinetik besonderer Patientengruppen

#### Leberfunktionsstörung

Da Crizotinib überwiegend in der Leber metabolisiert wird, führt eine Leberfunktionseinschränkung wahrscheinlich zu erhöhten Crizotinib-Plasmakonzentrationen. Jedoch wurde Crizotinib nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Die durchgeführten klinischen Studien schlossen Patienten mit AST oder ALT  $> 2,5 \times$  ULN aus, oder falls verursacht durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung,  $> 5,0 \times$  ULN oder mit Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times$  ULN (siehe Abschnitt 4.2). Die Analyse der Populationspharmakokinetik unter Verwendung der Daten aus diesen Studien zeigte, dass die Gesamtbilirubin- oder AST-Blutspiegel zu Studienbeginn keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Crizotinib hatten.

### Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leichter ( $60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$ ) und mäßiger ( $30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$ ) Nierenfunktionsstörung wurden in die einarmigen Studien A und B eingeschlossen. Es wurde der Einfluss der Nierenfunktion, gemessen als CLcr zu Studienbeginn, auf die beobachteten minimalen Crizotinibkonzentrationen im *Steady State* ( $C_{\text{trough, ss}}$ ) bewertet. In Studie A waren bei Patienten mit leichter ( $n = 35$ ) und mäßiger ( $n = 8$ ) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der  $C_{\text{trough, ss}}$  von Crizotinib im Plasma um 5,1 % bzw. 11 % höher als die von Patienten mit normaler Nierenfunktion. In Studie B waren bei Gruppen mit leichter ( $n = 191$ ) und mäßiger ( $n = 65$ ) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der  $C_{\text{trough, ss}}$  von Crizotinib im Plasma um 9,1 % bzw. 15 % höher als die von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Des Weiteren zeigte die Analyse der Populationspharmakokinetik unter Verwendung der Daten aus den Studien A und B, dass die CLcr keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Crizotinib hatte. Aufgrund des geringen Ausmaßes der Steigerung der Crizotinib-Exposition (5 bis 15 %) wird keine Anpassung der Initialdosis für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Nach einer Einzeldosis von 250 mg Crizotinib nehmen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ), die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, die Crizotinib AUC und  $C_{\text{max}}$  um 79 % bzw. 34 % zu, verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine Dosisanpassung von Crizotinib wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Alter

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

### Körpergewicht und Geschlecht

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B gab es keinen klinisch bedeutsamen Einfluss von Körpergewicht oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

### Ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B war die berechnete AUC (95%-KI) im *Steady State* bei Patienten asiatischer Abstammung ( $n = 523$ ) 23 % bis 37 % höher als bei Patienten nicht asiatischer Abstammung ( $n = 691$ ).

Im Allgemeinen wurden bei Patienten mit asiatischer Abstammung Nebenwirkungen mit einer leicht erhöhten Inzidenz berichtet, einschließlich Nierenzysten und Grad 3/4 Neutropenien im Vergleich zu Patienten nicht asiatischer Abstammung.

### Ältere Patienten

In dieser Patientensubgruppe stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

### Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Crizotinib zur Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei allen Patienten bestimmt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. Nach einer Einzeldosis und im *Steady State* wurden nacheinander 3 EKGs aufgenommen, um die Wirkung von Crizotinib auf das QT-Intervall zu untersuchen. Bei 16 von 1.196 Patienten (1,3 %) fand sich  $1 \text{ QTcF} \geq 500 \text{ ms}$ , und 51 von

1.165 Patienten (4,4 %) hatten im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF einen Anstieg  $\geq 60$  ms in der automatisch und maschinell erfassten EKG-Beurteilung (siehe Abschnitt 4.4).

Eine einarmige EKG-Substudie mit verblindeten manuellen EKG-Messungen wurde an 52 ALK-positiven NSCLC-Patienten durchgeführt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. 11 (21 %) Patienten hatten einen Anstieg für QTcF von  $\geq 30$  bis  $< 60$  ms und 1 Patient (2 %) hatte einen Anstieg für QTcF von  $\geq 60$  ms im Vergleich zum Ausgangswert. Keiner der Patienten hatte ein maximales QTcF  $\geq 480$  ms. Die zentrale Trendanalyse zeigte, dass alle oberen Grenzen des 90%-KI für die mittlere Veränderung (LS) im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF an allen Zeitpunkten an Tag 1 des Zyklus 2 bei  $< 20$  ms lagen. Eine pharmakokinetisch/ pharmakodynamische Analyse legt einen Zusammenhang zwischen Crizotinib-Plasmakonzentrationen und QTc nahe. Zudem wurde festgestellt, dass eine Verminderung der Herzfrequenz mit einem Anstieg der Crizotinib-Plasmakonzentration assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4), wobei die maximale mittlere Verminderung nach 8 Stunden an Tag 1 des Zyklus 2 bei 17,8 Schlägen/Minute (bpm) lag.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten und Hunden zur Toxizität bei wiederholter Gabe über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten betrafen die hauptsächlichen Wirkungen auf Zielorgane das gastrointestinale System (Erbrechen, Veränderungen der Fäzes, Obstipation), das hämatopoetische System (hypozelluläres Knochenmark), das kardiovaskuläre System (gemischter Ionenkanalblocker, verminderte Herzfrequenz, erniedrigter Blutdruck, erhöhter LVEDP [*Left ventricular end diastolic pressure*, linksventrikulärer enddiastolischer Druck], verlängerte QRS- und PR-Intervalle und verminderte kardiale Kontraktilität) oder das reproduktive System (testikuläre pachytäne Spermatozytendegeneration, Einzelzellnekrose von Ovarfollikeln). Das Expositionsniveau, bei dem keine solchen Nebenwirkungen beobachtet wurden (*No Observed Adverse Effect Levels* [NOAEL]), war entweder subtherapeutisch oder betrug bis zum 2,6-Fachen der humanen klinischen Exposition basierend auf AUC. Andere Ergebnisse umfassten Wirkungen auf die Leber- (Anstieg der Lebertransaminasen) und Retinafunktion sowie das Potenzial zur Phospholipidose in multiplen Organen ohne korrelierende Toxizitäten.

*In vitro* war Crizotinib im bakteriellen Reverse-Mutations-Test (Ames-Test) nicht mutagen. Im *In-vitro*-Mikronukleustest an Ovarialzellen des chinesischen Hamsters sowie in einem *In-vitro*-Aberrationstest an humanen Lymphozyten verursachte Crizotinib Aneuploidie. Bei zytotoxischen Konzentrationen wurde eine geringe Zunahme von strukturellen Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten beobachtet. Der NOAEL für die Verursachung von Aneuploidie betrug etwa das 1,8-Fache des humanen menschlichen Expositionsniveaus basierend auf AUC.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Crizotinib durchgeführt.

Es wurden keine spezifischen Studien mit Crizotinib an Tieren durchgeführt, um Einflüsse auf die Fertilität zu untersuchen; basierend auf den Ergebnissen aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten ist jedoch davon auszugehen, dass Crizotinib das Potenzial zur Beeinträchtigung der Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen hat. Bei Ratten, die über 28 Tage  $\geq 50$  mg/kg/Tag erhielten (etwas das 1,1-Fache der humanen klinischen Exposition basierend auf der AUC), trat als Befund des männlichen Reproduktionstrakts auch testikuläre pachytäne Spermatozytendegeneration auf. Die Befunde am weiblichen Reproduktionstrakt bei Ratten, die 3 Tage 500 mg/kg/Tag erhielten, beinhalteten Einzelzellnekrose von Ovarfollikeln.

Bei trächtigen Ratten oder Kaninchen erwies sich Crizotinib als nicht teratogen. Bei Dosen von  $\geq 50$  mg/kg/Tag (etwa das 0,4-Fache der AUC bei der empfohlenen humanen Dosis) sind bei Ratten vermehrt Postimplantationsabgänge vorgekommen, und verringertes fetales Körpergewicht wurde an Ratten und Kaninchen bei 200 bzw. 60 mg/kg/Tag (etwa das 1,2-Fache der humanen menschlichen Exposition basierend auf AUC) als Nebenwirkung angesehen.

Eine verminderte Verknöcherung der wachsenden langen Röhrenknochen wurde bei nicht adulten Ratten beobachtet, die über 28 Tage eine Dosis von 150 mg/kg/Tag erhielten (etwa das 3,3-Fache der humanen klinischen Exposition basierend auf der AUC). Andere Toxizitäten, die für pädiatrische Patienten potenziell bedenklich sein könnten, wurden an juvenilen Tieren nicht untersucht.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie zur Phototoxizität zeigten, dass Crizotinib ein phototoxisches Potenzial haben kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Type A)  
Magnesiumstearat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### Drucktinte

Schellack  
Propylenglycol  
Kaliumhydroxid  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit einem Polypropylenverschluss mit je 60 Hartkapseln  
PVC-Folien-Blisterpackungen mit 10 Hartkapseln

Jeder Umkarton enthält 60 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**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/793/001  
EU/1/12/793/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2012  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

▼ 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**

XALKORI 250 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Crizotinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Pinkfarbene opake Hartkapsel, mit dem Aufdruck „Pfizer“ auf der Kappe und „CRZ 250“ auf dem Unterteil

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit XALKORI sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt veranlasst und begleitet werden.

#### ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von XALKORI ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich), bei kontinuierlicher Einnahme.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dieses bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 6 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht

mehr einnehmen. Patienten dürfen keine doppelte Dosis zur selben Zeit einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

### Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen, die zu Therapieunterbrechungen führten, Neutropenien, Transaminasenerhöhung, Übelkeit und Erbrechen. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen die zu einer Dosisreduktion führten, waren Transaminasenerhöhung, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm und Neutropenien. Falls eine Dosisreduktion nötig ist, sollte die Dosis von XALKORI auf zweimal täglich 200 mg reduziert werden. Falls eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Dosis dann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit auf einmal täglich 250 mg geändert werden. Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

**Tabelle 1: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten<sup>a,b</sup>**

CTCAE <sup>c</sup> Grad	XALKORI-Behandlung
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 2$ , dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 2$ , dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg <sup>d</sup>

a. Ausnahme Lymphopenie (außer in Zusammenhang mit klinischen Ereignissen, z. B. Infektionen durch opportunistische Erreger).

b. Bei Patienten, die Neutropenien und Leukopenien entwickelten, siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8.

c. *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.*

d. Bei Wiederauftreten sollte die Gabe bis zur Erholung auf Grad  $\leq 2$  unterbrochen werden, dann sollte die Gabe mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wieder auftretender Grad-4-Toxizitäten.

**Tabelle 2: XALKORI Dosismodifikation – Nicht hämatologische Toxizitäten**

CTCAE <sup>a</sup> Grad	XALKORI-Behandlung
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin $\leq$ Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 1$ oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250 mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200 mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird <sup>b</sup>
ALT- oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/ Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird <sup>c</sup>
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 1$ , Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg <sup>b</sup>
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch
Bradykardie Grad 2, 3 <sup>c, d</sup>  Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert	Absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq 1$ oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher  Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva

CTCAE <sup>a</sup> Grad	XALKORI-Behandlung
	<p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder wird ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit ursprünglicher Dosis bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p> <p>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, identifiziert oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p>
<p>Bradykardie Grad 4<sup>c,d,e</sup></p> <p>Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert</p>	<p>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden</p> <p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und ihre Anwendung abgebrochen oder ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit einmal täglich 250 mg bei Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle</p>

a. NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

b. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Toxizitäten von Grad 3 und höher. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

c. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

d. Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute (bpm).

e. Therapieabbruch bei Wiederauftreten.

### Leberfunktionsstörung

XALKORI wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. In den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST oder ALT  $> 2,5 \times$  ULN (oberer Normalwert [*upper limit of normal*]) ausgeschlossen, oder, falls verursacht durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung, mit  $> 5,0 \times$  ULN oder bei Gesamtbilirubinwerten  $> 1,5 \times$  ULN. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ( $60 \leq$  Kreatinin-Clearance [CLcr]  $< 90$  ml/min) oder mäßiger ( $30 \leq$  CLcr  $< 60$  ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich, da eine Analyse der Populationspharmakokinetik bei diesen Patienten keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Crizotinib-Exposition im *Steady State* zeigte. Die Crizotinib-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr  $< 30$  ml/min) erhöht sein. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, sollten auf

eine orale Gabe einmal täglich 250 mg eingestellt werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosis, nach mindestens 4 wöchiger Behandlung, auf zweimal täglich 200 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Ältere Patienten*

Von den 172 Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 27 (16 %) 65 Jahre oder älter. Von den 149 Patienten in Studie A waren 20 (13 %) 65 Jahre oder älter. Von den 934 Patienten in Studie B waren 152 (16 %) 65 Jahre oder älter (siehe Abschnitt 5.2). Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XALKORI bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser geschluckt werden und sollten nicht zerdrückt, aufgelöst oder geöffnet werden. Sie können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden, da hierdurch die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöht werden kann; Johanniskraut sollte vermieden werden, weil es die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern kann (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Bestimmung des ALK-Status

Bei der Bestimmung des ALK-Status eines Patienten ist es wichtig, dass eine gut validierte und etablierte Methode ausgewählt wird, um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden.

#### Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität mit tödlichem Ausgang trat bei weniger als 1 % der Patienten in klinischen Studien während der XALKORI-Behandlung auf. Eine ALT-Erhöhung auf größer als  $3 \times \text{ULN}$  bei gleichzeitiger Erhöhung von Gesamtbilirubin auf größer als  $2 \times \text{ULN}$  ohne Erhöhung der alkalischen Phosphatase wurde in klinischen Studien bei weniger als 1 % der Patienten beobachtet. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 wurden bei 17 % der Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und bei 4 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, Grad-3- und -4-Erhöhen von ALT beobachtet. Grad-3- und -4-Erhöhen von ALT wurden bei 7 % der Patienten in Studie A und 8 % der Patienten in Studie B beobachtet. Erhöhungen der Grade 3 und 4 waren im Allgemeinen nach Therapieunterbrechung reversibel. Bei 2 Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 (1 %), 1 Patient aus Studie A ( $< 1 \%$ ) und 5 Patienten aus Studie B ( $< 1 \%$ ) war jedoch ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich. Transaminase-Anstiege traten in der Regel innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert  $> 3 \times \text{ULN}$  unabhängig von ALT/ AST) sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8). Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach

einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger. Zu Patienten mit Transaminasenanstieg siehe Abschnitt 4.2.

### Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche und/ oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit XALKORI behandelt werden, auftreten. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 und den Studien A und B (n = 1.255) hatten 33 (2,6 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, ILD jeglichen Grades, einschließlich 13 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 6 (0,5 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 2 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Bei Verdacht einer ILD/ Pneumonitis sollte die XALKORI-Therapie unterbrochen werden. Arzneimittelinduzierte ILD/ Pneumonitis sollte bei Patienten mit ILD-ähnlichen Beschwerden bei der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden, dazu gehören Pneumonitis, strahlenbedingte Pneumonitis, allergische Pneumonitis, interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), Alveolitis, Lungeninfiltration, Pneumonie, Lungenödem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Aspirationspneumonie, Bronchitis, obliterative Bronchiolitis und Bronchiektasie. Nach Ausschluss anderer potenzieller ILD-/ Pneumonitisursachen sollte die Therapie mit XALKORI bei der Diagnose einer mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden ILD/ Pneumonitis dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### QT-Intervall-Verlängerung

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit XALKORI behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2) eine QTc-Verlängerung beobachtet, die zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de Pointes*) oder plötzlichen Tod führen kann. Nutzen und potenzielle Risiken von Crizotinib sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Bradykardie, einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerung oder bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von welchen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung und/ oder Störungen im Elektrolythaushalt, sorgfältig abgewogen werden. XALKORI sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem ist die regelmäßige Überwachung der Elektrokardiogramme (EKG), der Elektrolyte sowie der Nierenfunktion erforderlich. Wenn XALKORI eingesetzt wird, sollten so kurz wie möglich vor der Verabreichung der ersten Dosis ein EKG aufgenommen sowie eine Elektrolytbestimmung (z. B. Calcium, Magnesium, Kalium) durchgeführt werden. Zudem wird eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytbestimmungen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung im Fall von Erbrechen, Diarrhö, Dehydration oder Nierenfunktionsstörung. Falls erforderlich, müssen die Elektrolyte korrigiert werden. Falls die QTc sich im Vergleich zum Ausgangswert um 60 ms oder mehr verlängert jedoch unter 500 ms liegt, sollte Crizotinib abgesetzt und ein Kardiologe konsultiert werden. Verlängert sich die QTc auf 500 ms oder mehr muss unverzüglich ein Kardiologe hinzugezogen werden. Für Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftritt, siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

### Bradykardie

Therapiebedingte Bradykardien jeglicher Ursachen wurden im Rahmen klinischer Studien bei 5 bis 10 % der mit Crizotinib behandelten Patienten berichtet. Symptomatische Bradykardien (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) können bei Patienten, die XALKORI erhalten, auftreten. Die volle Wirksamkeit von Crizotinib auf die Senkung der Herzfrequenz kann sich erst mehrere Wochen nach Behandlungsbeginn entwickeln. Aufgrund des erhöhten Risikos der Ausbildung einer symptomatischen Bradykardie ist die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierend wirkenden Mitteln (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem, Clonidin, Digoxin) so weit wie möglich zu vermeiden. Herzfrequenz und Blutdruck müssen regelmäßig überprüft werden. Bei asymptomatischer Bradykardie ist keine Dosismodifikation erforderlich. Zur Behandlung von Patienten, die

symptomatische Bradykardien entwickeln, siehe Abschnitte Dosismodifikation und Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Herzinsuffizienz

In klinischen Studien mit Crizotinib und während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Herzinsuffizienz als schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Nebenwirkung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit oder ohne vorbestehende Herzerkrankungen, die Crizotinib erhalten, sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödem, rasche Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention) überwacht werden. Eine Unterbrechung der Anwendung, eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch muss je nach Bedarf in Betracht gezogen werden, falls solche Symptome beobachtet werden.

### Neutropenie und Leukopenie

In klinischen Studien mit Crizotinib (randomisierte Phase-3-Studie 1 sowie Studien A und B) wurden Neutropenien der Grade 3 oder 4 sehr häufig gemeldet (6 % bis 13 %). Leukopenien der Grade 3 oder 4 wurden häufig (2 %) gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei weniger als 1 % der Patienten wurde in klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie festgestellt. Wenn klinisch indiziert, sollte ein großes Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt werden. Beim Auftreten von Grad-3- oder -4-Abnormalitäten oder bei Fieber oder einer Infektion sollte beides häufiger überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Gastrointestinale Perforation

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von XALKORI nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem Verlauf berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einem Risiko für gastrointestinale Perforation (z. B. Divertikulitis in der Vorgeschichte, Metastasen des Gastrointestinaltrakts, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für gastrointestinale Perforation) sollte Crizotinib mit Vorsicht angewendet werden.

Crizotinib sollte abgesetzt werden, wenn Patienten eine gastrointestinale Perforation entwickeln. Die Patienten sollten über die ersten Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation informiert werden und darauf hingewiesen werden, dass sie in solchen Fällen rasch einen Arzt konsultieren sollten.

### Nierenfunktionsstörung

Die Crizotinib-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Wirkungen auf das Sehvermögen

Sehstörungen traten bei Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie den Studien A und B auf. Es sollte eine ophthalmologische Abklärung (z. B. Sehschärfe, Fundoskopie und Spaltlampenuntersuchung) in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Abschnitt 4.8).

### Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierenden Substanzen,

Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und/ oder Antiarrhythmika ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 QT-Intervall-Verlängerung, Bradykardie sowie Abschnitt 4.5).

#### Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung einer oralen 150-mg-Einzeldosis Crizotinib mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der systemischen Crizotinib-Exposition, wobei die Werte für Crizotinib  $AUC_{inf}$  und  $C_{max}$  etwa das 3,2-Fache bzw. 1,4-Fache der Werte betragen, die bei alleiniger Gabe von Crizotinib nachweisbar sind.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (bestimmte Proteaseinhibitoren wie Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, bestimmte Azol-Antimykotika wie Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol, bestimmte Makrolide wie Clarithromycin, Telithromycin, und Troleandomycin) sollte deshalb vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft kann ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Inhibitoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

##### Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Anwendung einer 250 mg Einzeldosis Crizotinib mit Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP3A4-Induktor, führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Crizotinib zu einer Abnahme der Werte für Crizotinib  $AUC_{inf}$  und  $C_{max}$  um 82 % bzw. 69 %. Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Induktoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Induktoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

##### Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen

Die Löslichkeit von Crizotinib in Wasser ist pH-abhängig, wobei ein niedriger (saurer) pH-Wert zu höherer Löslichkeit führt. Die Gabe einer 250-mg-Einzeldosis Crizotinib im Anschluss an eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Esomeprazol 1-mal täglich führte zu einem etwa 10%igen Abfall der Crizotinib-Gesamtexposition ( $AUC_{inf}$ ) und zu keiner Veränderung der Spitzenexposition ( $C_{max}$ ); das Ausmaß der Änderung der Gesamtexposition war klinisch nicht bedeutsam. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Crizotinib mit Substanzen, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen (wie z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H<sub>2</sub>-Blocker oder Antazida), keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

##### Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Crizotinib verändert werden können

Im Anschluss an eine 28-tägige zweimal tägliche Gabe von 250 mg Crizotinib an Tumorpatienten betrug die AUC für orales Midazolam im Vergleich zur alleinigen Anwendung das 3,7-Fache, was darauf schließen lässt, dass Crizotinib ein mäßiger CYP3A-Inhibitor ist. Die gleichzeitige Gabe von Crizotinib mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite, wozu unter anderem Alfentanil,

Cisaprid, Ciclosporin, Ergot-Derivate, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine enge klinische Kontrolle erfolgen.

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Crizotinib ein CYP2B6-Inhibitor ist. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Bupropion, Efavirenz), zu erhöhen.

In *In-vitro*-Studien mit humanen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Crizotinib durch den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und den konstitutiven Androstanrezeptor (CAR) regulierte Enzyme induzieren kann (z. B. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). *In vivo* wurde jedoch keine Induktion beobachtet, wenn Crizotinib gleichzeitig mit dem CYP3A-Testsubstrat Midazolam angewendet wurde. Es wird zu Vorsicht geraten, wenn Crizotinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden. Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva reduziert werden kann.

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Crizotinib ein schwacher UGT1A1 und UGT2B7 Inhibitor ist. Deswegen besteht die Möglichkeit, dass Crizotinib die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Medikamenten erhöht, die vorwiegend von UGT1A1 (z. B. Raltegravir, Irinotecan) oder UGT2B7 (Morphin, Naloxon) metabolisiert werden.

Basierend auf einer *In-vitro*-Studie kann davon ausgegangen werden, dass Crizotinib intestinales P-gp hemmt. Deshalb kann die Anwendung von Crizotinib zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Es wird eine enge klinische Überwachung angeraten, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

*In vitro* ist Crizotinib ein OCT1- und OCT2-Inhibitor. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erhöhen, die Substrate für OCT1 oder OCT2 sind (z. B. Metformin, Procainamid).

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de pointes* induzieren können (z. B. Klasse IA [Quinidin, Disopyramid] oder Klasse III [z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid], Methadon, Cisaprid, Moxifloxacin, Antipsychotika usw.), sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In klinischen Studien wurde das Auftreten von Bradykardien beobachtet; deshalb sollte Crizotinib wegen des Risikos für ausgeprägte Bradykardie mit Vorsicht angewendet werden, wenn es in Kombination mit anderen möglicherweise Bradykardie-auslösenden Substanzen (z. B. Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem, Betablocker, Clonidin, Guanfacin, Digoxin, Mefloquin, Anticholinesterasen, Pilocarpin) eingesetzt wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit XALKORI eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Während und für mindestens 90 Tage nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

## Schwangerschaft

Bei Gabe an schwangere Frauen kann XALKORI fetale Schädigungen verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Crizotinib bei schwangeren Frauen vor. Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Crizotinib ist aufgrund des klinischen Zustands der Mutter erforderlich. Wenn Crizotinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, sollten die Patientin oder die Partnerinnen der Patienten über das potenzielle Risiko für den Fetus unterrichtet werden.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Crizotinib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen des möglichen Risikos für den Säugling sollten Mütter angewiesen werden, das Stillen während der Behandlung mit XALKORI zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3).

## Fertilität

Basierend auf nicht klinischen Untersuchungen könnte die Behandlung mit XALKORI die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung hinsichtlich Möglichkeiten der Fertilitätskonservierung beraten lassen.

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

Beim Fahren oder Bedienen von Maschinen wird zu Vorsicht geraten, da bei den Patienten während der Behandlung mit XALKORI symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie), Sehstörungen oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Daten der XALKORI-Exposition von 172 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an der randomisierten Phase-3-Studie 1 teilnahmen und 1 083 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an 2 einarmigen klinischen Studien (Studie A und B) teilnahmen. Diese Patienten erhielten eine kontinuierliche orale Initialdosis von 250 mg zweimal täglich.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC sind Hepatotoxizität, ILD/ Pneumonitis, Neutropenie und QT-Intervall-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25\%$ ) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC sind Sehstörungen, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Ödeme, Transaminasenerhöhung und Müdigkeit.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 werden Nebenwirkungen aufgelistet, die bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC auftraten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 Crizotinib erhielten, wobei die mediane Behandlungsdauer 31 Wochen betrug.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Unterbrechung der Gabe des Arzneimittels geführt haben, waren Neutropenie (8 %), Transaminasenerhöhung (8 %), Übelkeit (5 %) und Erbrechen (3 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen geführt haben, waren

Transaminasenerhöhung (8 %), verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (3 %) und Neutropenie (2 %). Nebenwirkungen, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden und zum Therapieabbruch geführt haben, traten bei 11 (6 %) Patienten auf die mit Crizotinib behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch geführt haben, waren interstitielle Lungenerkrankung (2 %) und Transaminasenerhöhungen (1 %).

Die in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien geordnet, wobei die Häufigkeitskategorien entsprechend der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

**Tabelle 3: In der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit Crizotinib berichtete Nebenwirkungen\***

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie <sup>a</sup> (27 %) Anämie <sup>b</sup> (17 %)	Leukopenie (9 %)	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Verminderter Appetit (27 %)	Hypophosphatämie (3 %)	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Neuropathie <sup>c</sup> (19 %) Dysgeusie (26 %)		
<b>Augenerkrankungen</b>	Sehstörungen <sup>c</sup> (60 %)		
<b>Herzerkrankungen</b>	Schwindel <sup>d</sup> (22 %)	Herzinsuffizienz <sup>f</sup> (1 %) Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (5 %) Bradykardie <sup>g</sup> (5 %) Synkope (3 %)	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Interstitielle Lungenerkrankung <sup>h</sup> (4 %)	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö (60 %) Erbrechen (47 %) Übelkeit (55 %) Obstipation (42 %)	Dyspepsie (8 %)	Gastrointestinale Perforation (< 1 %)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Transaminasenerhöhung <sup>i</sup> (38 %)	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (8 %)	Leberversagen (< 1 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag (9 %)	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nierenzyste <sup>j</sup> (4 %)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ödem <sup>k</sup> (31 %) Müdigkeit (27 %)		

\* Die Prozentangaben der Arzneimittelnebenwirkungen basieren auf 172 Patienten aus Studie 1, mit Ausnahme von Herzinsuffizienz, deren Häufigkeit auf 1.669 Patienten mit ALK-positiven NSCLC aus klinischen Studien basiert. Einschließlich der in den Sammelbegriffen berichteten Fälle:

a. Neutropenie (febrile Neutropenie, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt)

b. Anämie (Anämie, Hämoglobin erniedrigt)

- c. Neuropathie (Dysästhesie, Gangstörung, Hypoästhesie, Muskelschwäche, Neuralgie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie, brennendes Gefühl auf der Haut)
- d. Schwindel (Gleichgewichtsstörung, Schwindel, Schwindel orthostatisch)
- e. Sehstörungen (Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, beeinträchtigtes Sehen, Glaskörpertrübungen)
- f. Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion verringert, linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenödem). Im Rahmen von klinischen Studien (n = 1.669) hatten 19 (1,1 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine Herzinsuffizienz jeglichen Grades, 8 (0,5 %) Patienten hatten Grad 3 oder 4 und 3 (0,2 %) Patienten einen tödlichen Verlauf.
- g. Bradykardie (Bradykardie, Sinusbradykardie)
- h. Interstitielle Lungenerkrankung (akutes respiratorisches Distress-Syndrom, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)
- i. Transaminasenerhöhung (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktion anomal, Transaminasenerhöhung)
- j. Nierenzyste (Nierenzyste)
- k. Ödem (Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokale Schwellung, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem)

Die zur Sicherheitsanalyse herangezogene Population in der Studie B umfasste 934 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 23 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25$  %) umfassten Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Ödem, Obstipation und Müdigkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 ( $> 3$  %) in der Studie B waren Neutropenie, Transaminasenerhöhung und Obstipation.

Die zur Sicherheitsanalyse herangezogene Population in der Studie A umfasste 149 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 43 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25$  %) in der Studie A umfassten Übelkeit, Sehstörungen, Diarrhö, Erbrechen, Ödeme, Obstipation, Schwindel, Müdigkeit und verminderter Appetit.

#### Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

##### Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität mit tödlichem Ausgang trat bei weniger als 1 % der Patienten während der XALKORI-Behandlung in klinischen Studien auf. Ein gleichzeitiger Anstieg von ALT auf größer als  $3 \times$  ULN und Gesamtbilirubin größer als  $2 \times$  ULN ohne Erhöhung der alkalischen Phosphatase wurde bei weniger als 1 % der Patienten in klinischen Studien beobachtet.

Grad-3- und -4-Erhöhen der ALT wurden in der randomisierten Phase-3-Studie 1 bei 17 % der Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, im Vergleich zu 4 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, beobachtet. Grad-3- und -4-Erhöhen von ALT wurden bei 7 % der Patienten in Studie A und 8 % der Patienten in Studie B beobachtet.

Transaminasenerhöhungen (ALT, AST) traten in der Regel innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 1 oder 2 betrug in den Studien A und B sowie in der randomisierten Phase-3-Studie 1 22 bis 26 Tage. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 3 oder 4 betrug 30 bis 43 Tage.

Erhöhungen der Grade 3 und 4 waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Gabe reversibel. Bei 8 % der Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 und 3 % der Patienten aus den Studien A und B mussten aufgrund der Transaminasenerhöhungen Dosisreduktionen vorgenommen werden. Bei 2 Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 (1 %), 1 Patient aus Studie A ( $< 1$  %) und 5 Patienten aus Studie B ( $< 1$  %) war jedoch ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Leberfunktionstest einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten

während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger.

Patienten sollten hinsichtlich Hepatotoxizität überwacht und wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 empfohlen behandelt werden.

### Gastrointestinale Wirkungen

Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Obstipation waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen betrug 2 bis 3 Tage. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte bis mittelschwere Ereignisse. Die Häufigkeit des Auftretens nahm nach 3 bis 4 Wochen ab. Unterstützend sollten Antiemetika verabreicht werden. Es traten vorwiegend leichte bis mittelschwere Diarrhö und Obstipation auf. Die unterstützende Behandlung bei Diarrhö und Obstipation sollte die Gabe der üblichen Antidiarrhoika bzw. Laxanzien umfassen.

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von XALKORI nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem Verlauf berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### QT-Intervall-Verlängerung

Bei 5 (3,4 %) Patienten der randomisierten Phase-3-Studie 1 bzw. 10 (1,1 %) Patienten der Studie B wurde ein QTcF (korrigiertes QT mittels Fridericia-Methode)  $\geq 500$  ms aufgezeichnet. Eine maximale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF  $\geq 60$  ms wurde bei 9 (6,3 %) bzw. 38 (4,3 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 bzw. der Studie B beobachtet. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 wurde bei 6 (3,5 %) Patienten im Elektrokardiogramm eine Grad 3 oder 4 QT-Verlängerung jeglicher Ursachen festgestellt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2).

In einer einarmigen EKG-Substudie (siehe Abschnitt 5.2), bei der verblindete manuelle EKG-Messungen eingesetzt wurden, hatten 11 (21 %) Patienten einen Anstieg für QTcF von  $\geq 30$  bis  $< 60$  ms und 1 Patient (2 %) hatte einen Anstieg für QTcF von  $\geq 60$  ms im Vergleich zum Ausgangswert. Keiner der Patienten hatte ein maximales QTcF  $\geq 480$  ms. Die zentrale Trendanalyse zeigte, dass die größte mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF bei 12,3 ms lag (95%-KI 5,1 bis 19,5 ms, Kleinste-Quadrate-Mittelwerte [LS] aus der Varianzanalyse [ANOVA]) und 6 Stunden nach Gabe der Dosis an Tag 1 des Zyklus 2 aufgetreten ist. Alle oberen Grenzen des 90%-KI für die mittlere Veränderung (LS) im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF lagen an allen Zeitpunkten an Tag 1 des Zyklus 2 bei  $< 20$  ms.

Eine QT-Verlängerung kann zu Arrhythmien führen und ist ein Risikofaktor für einen plötzlichen Tod. Eine QT-Verlängerung kann sich klinisch als Bradykardie, Schwindel und Synkope manifestieren. Des Weiteren können Störungen im Elektrolythaushalt, Dehydration und Bradykardie das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen. Bei Patienten mit einer GI-Toxizität wird eine periodische Kontrolle des EKGs und der Elektrolytlevel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Bradykardie

Therapiebedingte Bradykardien jeglicher Ursachen wurden bei 8 (5 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1, 13 (9 %) Patienten in der Studie A sowie 108 (10 %) Patienten in der Studie B gemeldet.

In den Studien 1, A und B hatten 19 von 170 (11 %) Patienten, 26 von 144 (18 %) Patienten bzw. 90 von 890 (10 %) Patienten eine Herzfrequenz  $< 50$  bpm. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit Bradykardie im Zusammenhang stehen, sollte sorgfältig überprüft werden. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sollten gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten Dosismodifikation und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

### Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche und/ oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit XALKORI behandelt werden, auftreten. In der randomisierten Phase-3-Studie 1 und den Studien A und B (n = 1.255) hatten 33 (2,6 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine ILD jeglichen Grades, einschließlich 13 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 6 (0,5 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 2 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen von ILD/ Pneumonitis sollten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Wirkungen auf das Sehvermögen

Behandlungsbedingte Sehstörungen jeglicher Ursachen, zumeist visuelle Beeinträchtigungen, Photopsie, verschwommenes Sehen und Glaskörpertrübungen, berichteten 103 (60 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie 99 (66 %) bzw. 513 (55 %) Patienten in den Studien A bzw. B. Dieses Ereignis wurde als leicht (96 %), mittelschwer (3 %) oder schwer (< 1 %) berichtet, wobei die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten in Studie 1 5 Tage, in Studie A 15 Tage und in Studie B 7 Tage betrug. Bei keinem der Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1, bei 1 Patienten in der Studie A und 4 Patienten in der Studie B war eine vorübergehende Therapieunterbrechung notwendig. Bei 1 Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 und 1 Patienten in der Studie B war aufgrund von Sehstörungen eine Dosisreduktion erforderlich. Ein dauerhafter Abbruch der Crizotinib-Behandlung aufgrund von Sehstörungen war bei keinem Patienten in den Studien 1, A und B erforderlich.

Basierend auf dem Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK) berichteten Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit XALKORI behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, eine höhere Inzidenz von Sehstörungen. Die Sehstörungen traten im Allgemeinen erstmalig in der ersten Woche der Anwendung des Arzneimittels auf. Die meisten Patienten im XALKORI-Arm der randomisierten Phase-3-Studie 1 (> 50 %) berichteten Sehstörungen, die gemäß Patientenfragebogen an 4 bis 7 Tagen pro Woche auftraten, bis zu 1 Minute andauerten und mild waren oder keine Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten hatten (0 bis 3 Punkte von maximal 10 Punkten).

Eine ophthalmologische Substudie mit spezifisch ophthalmologischen Untersuchungsmethoden wurde zu definierten Zeitpunkten an 54 ALK-positiven NSCLC-Patienten durchgeführt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. Bei 38 (70,4 %) der 54 Patienten trat eine therapiebedingte Augenerkrankung jeglicher Ursache auf. Bei 30 dieser Patienten wurden ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt. Von diesen 30 Patienten wurde bei 14 (36,8 %) eine ophthalmologische Anomalie jeglicher Art festgestellt, bei 16 (42,1 %) ergab sich kein ophthalmologischer Befund. Die häufigsten Befunde betrafen Spaltlampenmikroskopie (21,1 %), Fundoskopie (15,8 %) und Sehschärfe (13,2 %). Bei vielen der Patienten waren bereits vorbestehende ophthalmologische Anomalien und Begleiterkrankungen dokumentiert, die zu den Augenbefunden beigetragen haben könnten; ein ursächlicher Zusammenhang mit Crizotinib konnte nicht schlüssig gezeigt werden. Es gab keine Befunde bezüglich des Tyndallphänomens und Partikelzahl in der Augenvorderkammer. Keine der mit Crizotinib assoziierten Sehstörungen schien mit Änderungen der bestkorrigierten Sehschärfe, des Glaskörpers, der Retina oder des Sehnervs in Zusammenhang zu stehen.

Es sollte eine ophthalmologische Abklärung in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

### Wirkungen auf das Nervensystem

Behandlungsbedingte Neuropathien jeglicher Ursachen, wie in Tabelle 3 definiert, berichteten 33 (19 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1 und 36 (24 %) bzw. 178 (19 %) Patienten in

den Studien A bzw. B. Ebenfalls sehr häufig wurde in diesen Studien über Dysgeusie berichtet, deren Schwere hauptsächlich Grad 1 betrug.

### Nierenzyste

Behandlungsbedingte komplexe Nierenzysten jeglicher Ursachen wurden von 7 (4 %) Patienten in der randomisierten Phase-3-Studie 1, 1 (< 1 %) Patient der Studie A sowie 12 (1 %) Patienten der Studie B berichtet. Bei einigen Patienten wurde eine lokale zystische Invasion berichtet, die über die Niere hinausging. Bei Patienten mit Nierenzysten sollte eine regelmäßige Überwachung mit Bildgebung und Urinalysen erwogen werden.

### Neutropenie und Leukopenie

Neutropenie der Grade 3 oder 4 wurde bei 13 %, 6 % bzw. 11 % der Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie der Studie A bzw. der Studie B mit Crizotinib behandelt wurden, beobachtet. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Neutropenien jeglichen Grades lag bei 43, 197 bzw. 47 Tagen. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten einer Neutropenie des Grades 3 oder 4 lag bei 165, 197 bzw. 64 Tagen. Bei 2 %, 1 % bzw. 3 % der Patienten, die im Rahmen der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie der Studie A bzw. der Studie B mit Crizotinib behandelt wurden, war aufgrund der Neutropenie eine Dosisreduktion erforderlich. Bei < 1% der Patienten in der Studie B war aufgrund von Neutropenien ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich. Bei keinem der Patienten aus der Studie A sowie aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 war ein dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von Neutropenien erforderlich. Bei < 1 % der Patienten wurde in den klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie berichtet.

Bei 2 % der Patienten wurde eine Leukopenie der Grade 3 oder 4 sowohl in der randomisierten Phase-3-Studie 1 als auch in der Studie B, bzw. bei < 1 % der Patienten aus der Studie A beobachtet. In der randomisierten Phase-3-Studie 1, der Studie A bzw. der Studie B betrug die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Leukopenien jeglichen Grades 64, 75 bzw. 43 Tage. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Leukopenien der Grade 3 oder 4 betrug 373, 299 bzw. 75 Tage.

Bei < 1 % der Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie der Studie B war aufgrund von Leukopenien eine Dosisreduktion erforderlich. In der Studie A waren keine Dosisreduktionen aufgrund von Leukopenien erforderlich. Bei keinem der Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1, der Studie A oder der Studie B war ein dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von Leukopenien erforderlich.

In der randomisierten Phase-3-Studie 1 wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von 5 % bzw. 13 % beobachtet. In der Studie A wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von < 3 % bzw. 8 % beobachtet. In der Studie B wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von < 3 % bzw. 8 % beobachtet.

Wenn klinisch indiziert, sollte das große Blutbild und das Differenzialblutbild bestimmt werden, engmaschig bei Grad-3- oder -4-Toxizitäten sowie bei Auftreten von Fieber oder einer Infektion. Zu Patienten, die hämatologische Abweichungen in Laboruntersuchungen entwickeln, siehe Abschnitt 4.2.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit XALKORI besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Es gibt kein Antidot für XALKORI.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren  
ATC-Code: L01XE16

#### Wirkmechanismus

Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR, c-Met) RTK und der Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK. In biochemischen *Assays* zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten *Assays*. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK) oder Amplifikationen des *ALK*- oder *MET*-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die Tumorexotransplantate trugen, welche ALK-Fusionsproteine exprimierten, zeigte Crizotinib eine antitumorale Wirksamkeit, einschließlich einer ausgeprägten zytoreduktiven Anti-Tumor-Aktivität. *In vivo* war die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren dosisabhängig und korrelierte mit der pharmakodynamischen Hemmung der Phosphorylierung von ALK-Fusionsproteinen (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK).

#### Klinische Studien

##### *Randomisierte Phase-3-Studie 1*

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC mit oder ohne Hirnmetastasen wurde in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen Phase-3-Studie (Studie 1) untersucht. Primäres Ziel dieser Studie war der Nachweis, dass Crizotinib 250 mg, zweimal täglich oral eingenommen, der dem Behandlungsstandard entsprechenden Zweitlinien-Chemotherapie (Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> oder Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>), alle 21 Tage intravenös (i.v.) verabreicht, überlegen ist, bezogen auf die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (*Progression-Free Survival*, PFS) von Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, denen zuvor nur 1 platinbasiertes Chemotherapieregime für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC verabreicht wurde. Die Patienten mussten ein ALK-positives NSCLC haben, das vor der Randomisierung durch den „*Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit*“-Test des Zentrallabors identifiziert wurde. Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, erhielten als erste Wahl Pemetrexed, es sei denn, sie hatten Pemetrexed bereits als Teil ihrer vorangegangenen Therapie erhalten oder bei ihnen lag eine Plattenepithelkarzinom-Histologie vor. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die progressionsfreie Überlebenszeit, wobei die Krankheitsprogression mittels einer unabhängigen radiologischen Begutachtung (*Independent Radiology Review*, IRR) beurteilt wurde. Sekundäre Endpunkte beinhalten die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR), bestimmt mittels unabhängiger radiologischer Begutachtung (IRR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DR), das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten und 1 Jahr sowie die Patienten-berichteten Endpunkte (*Patient-Reported Outcomes*, PRO). Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes die bisherige Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST-definierten und mittels unabhängiger radiologischer Begutachtung (IRR) nachgewiesenen Krankheitsprogression fortsetzen, wenn der

Eindruck bestand, dass der Patient daraus einen klinischen Nutzen bezog. Patienten, die im Rahmen der Randomisierung dem Chemotherapie-Arm zugeordnet worden waren, konnten beim Vorliegen einer nach RECIST definierten und durch die unabhängige radiologische Begutachtung (IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln. Die Gesamtpopulation der Studie 1 umfasste 347 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC. 173 Patienten wurden in den Crizotinib-Arm randomisiert (172 Patienten erhielten Crizotinib) und 174 Patienten wurden in den Chemotherapie-Arm randomisiert (99 [58 %] Patienten erhielten Pemetrexed und 72 [42 %] Patienten erhielten Docetaxel). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem ECOG-Performancestatus (ECOG-PS) (0 bis 1, 2), nach Hirnmetastasen (vorhanden, abwesend) und vorangegangener Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (ja, nein). Die mediane Dauer der Studienbehandlung betrug 31 Wochen im Crizotinib-Arm im Vergleich zu 12 Wochen im Chemotherapie-Arm.

58 von 84 (69 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und 17 von 119 (14 %) Patienten, die die Chemotherapie erhielten, setzten die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort.

Die Hauptcharakteristika bezüglich Demographie und Ausgangsstatus der Patienten, die in den Crizotinib- bzw. den Chemotherapie-Arm dieser Studie eingeschlossen wurden, waren vergleichbar. Die demographischen Charakteristika der gesamten Studienpopulation waren: 56 % weiblich, medianes Alter 50 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 (39 %) oder 1 (52 %), 52 % weiß und 45 % asiatisch, 4 % aktuelle Raucher, 33 % ehemalige Raucher und 63 % Nieraucher. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: metastasierte Erkrankung bei 93 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 93 % der Patienten.

Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) bestimmten progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1). Die positive Auswirkung von Crizotinib auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) zeigte sich in allen Subgruppen der Patienten, definiert anhand der Basischarakteristika, wie Alter, Geschlecht, Rasse, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS, Vorliegen von Hirnmetastasen sowie vorausgegangene EGFR-TKI-Therapie. Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie auch zu einer signifikanten Verbesserung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) beurteilten objektiven Ansprechrate (ORR).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DR) betrug 32,1 Wochen (95%-KI: 26,4; 42,3) im Crizotinib-Arm und 24,4 Wochen (95%-KI: 15,0; 36,0) im Chemotherapie-Arm.

Zum Zeitpunkt der Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS), lagen noch keine endgültigen Daten zum Gesamtüberleben (OS) vor. In der vorläufigen Analyse des Gesamtüberlebens (OS) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Crizotinib und Chemotherapie, jedoch wurden die potenziell verzerrenden Effekte des Crossovers der Patienten in den Studiengruppen noch nicht bereinigt. Von den 174 Patienten im Chemotherapie-Arm wurden 112 (64,4 %) anschließend mit Crizotinib behandelt.

Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 sind in der Tabelle 4 zusammengefasst, die Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Abbildung 1 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) ist in der Abbildung 2 dargestellt.

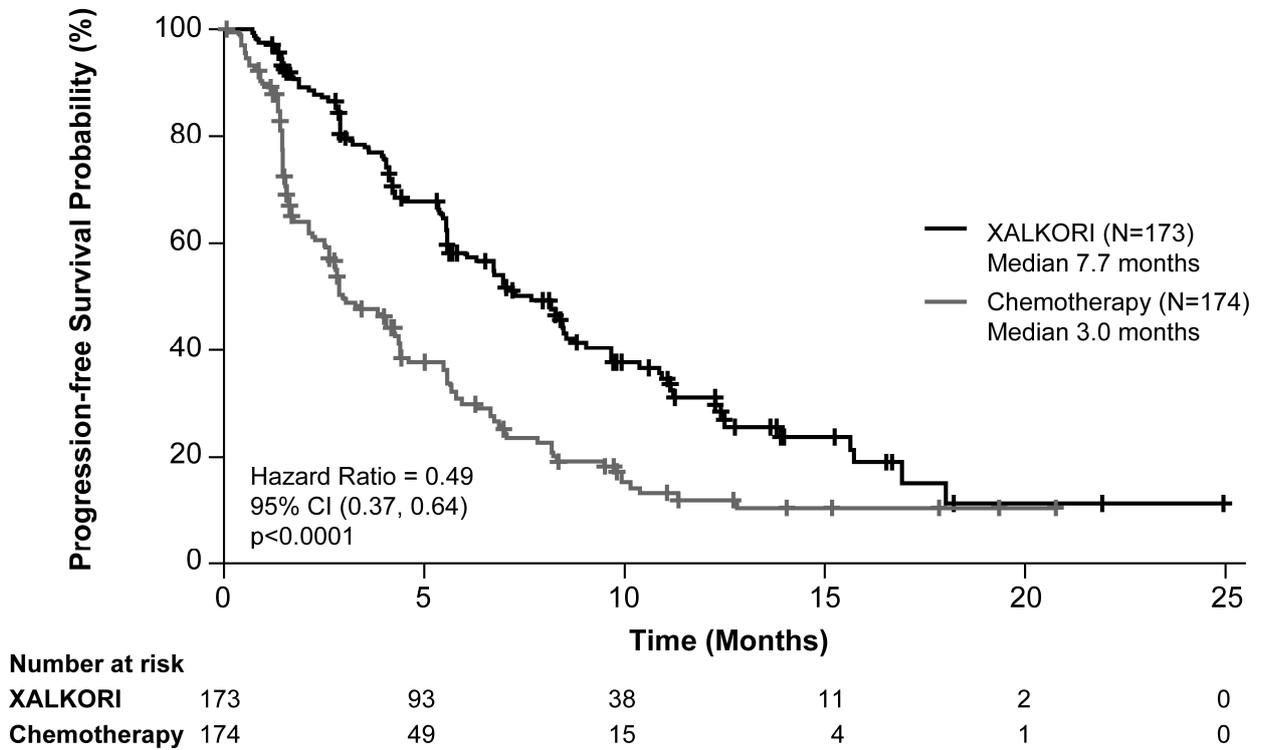
**Tabelle 4: Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1 für ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC (Gesamtpopulation)**

Wirksamkeitsparameter	Crizotinib (n = 173)	Chemotherapie (n = 174)
<b>Progressionsfreie Überlebenszeit (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])</b>		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Art des Ereignisses, n (%)		
Progressive Erkrankung	84 (49 %)	119 (68 %)
Tod ohne objektive Progression	16 (9 %)	8 (5 %)
Mediane PFS in Monaten (95%-KI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 <sup>a</sup> (2,6; 4,3)
HR (95%-KI) <sup>b</sup>	0,49 (0,37; 0,64)	
p-Wert <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Gesamtüberleben<sup>d</sup></b>		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	49 (28 %)	47 (27 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	20,3 (18,1; NE)	22,8 (18,6; NE)
HR (95%-KI) <sup>b</sup>	1,02 (0,68; 1,54)	
p-Wert <sup>c</sup>	0,54	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten <sup>e</sup> % (95%-KI)	86,8 (80,4; 91,2)	83,8 (77,0; 88,7)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr <sup>e</sup> % (95%-KI)	69,5 (60,6; 76,8)	71,8 (63,3; 78,7)
<b>Tumoransprechen (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])</b>		
Objektive Ansprechrate % (95%-KI)	65 % (58; 72)	20 % <sup>f</sup> (14; 26)
p-Wert <sup>g</sup>	< 0,0001	
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Median <sup>e</sup> , Monate (95%-KI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

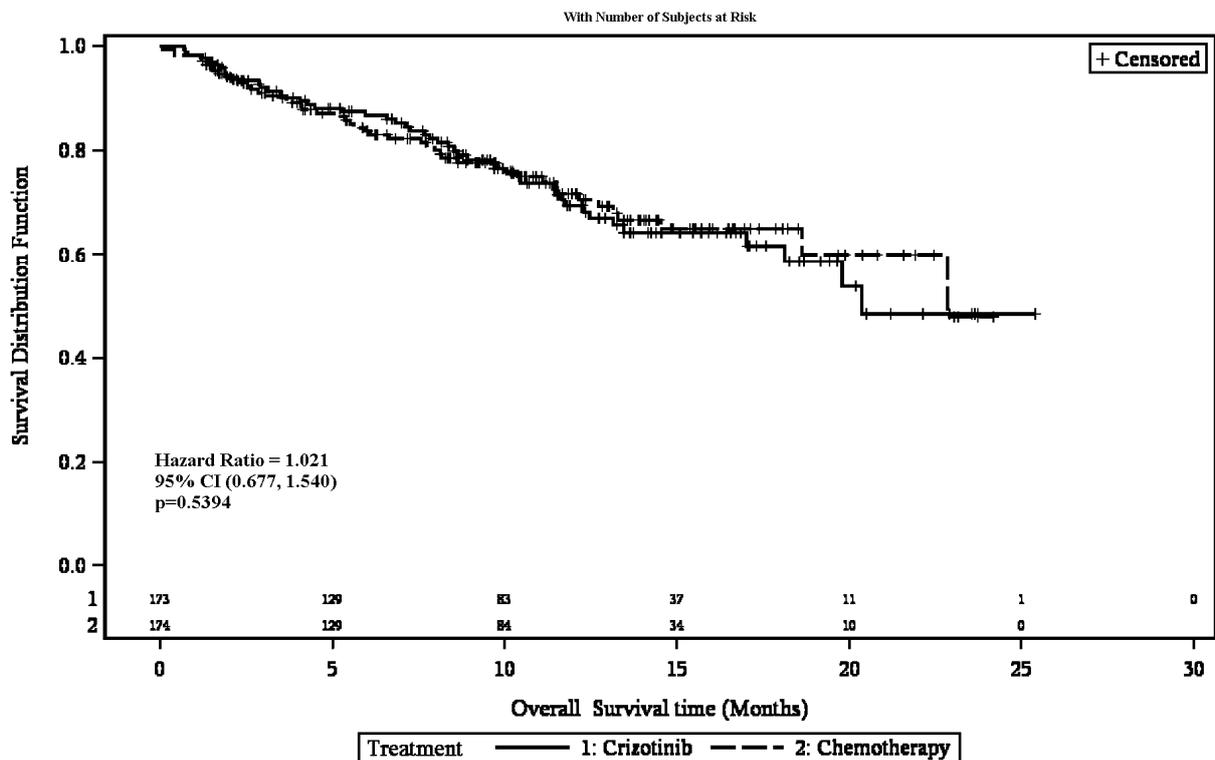
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht

- Die mediane PFS betrug 4,2 Monate (95%-KI: 2,8; 5,7) unter Pemetrexed (HR = 0,59; p = 0,0004 für XALKORI im Vergleich zu Pemetrexed) und 2,6 Monate (95%-KI: 1,6; 4,0) unter Docetaxel (HR = 0,30; p < 0,0001 für XALKORI im Vergleich zu Docetaxel).
- Basierend auf stratifizierter Analyse mittels proportionaler Hazardregression nach Cox.
- Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test.
- Gesamtüberleben-(OS) Interimsanalyse, die bei 40 % der Gesamtanzahl an Ereignissen durchgeführt wurde, die für die endgültige Analyse erforderlich ist.
- Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.
- Die objektive Ansprechrate (ORR) lag bei 29 % (95%-KI: 21 %; 39 %) unter Pemetrexed (p < 0,0001 im Vergleich zu XALKORI) und 7 % (95%-KI: 2 %; 16 %) unter Docetaxel (p < 0,0001 im Vergleich zu XALKORI).
- Basierend auf dem stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel-Test.

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (basierend auf IRR) nach Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1 (Gesamtpopulation)**



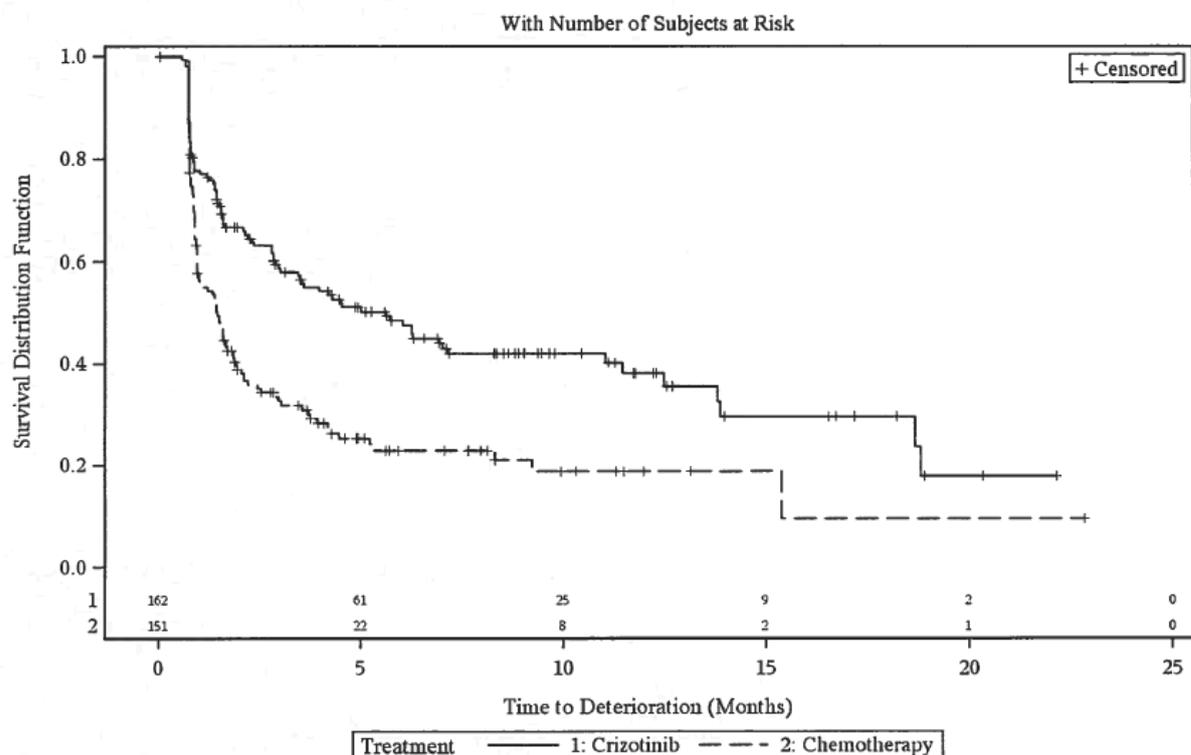
**Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1 (Gesamtpopulation)**



Insgesamt 162 Patienten aus dem Crizotinib-Arm und 151 Patienten aus dem Chemotherapie-Arm haben bei der Basiserhebung und bei mindestens einer weiteren Visite die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13 ausgefüllt.

Crizotinib trug zur Symptomverbesserung bei, indem es die Zeit bis zur Verschlechterung der von den Patienten berichteten Symptome Brustschmerzen, Dyspnoe oder Husten im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verlängerte (Median 5,6 Monate im Vergleich zu 1,4 Monaten) (Hazard Ratio 0,54; 95%-KI: 0,40; 0,71; nach Hochberg adjustierter Log-rank  $p < 0,0001$ ).

**Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung hinsichtlich Schmerzen (in der Brust), Dyspnoe oder Husten (kombinierter Endpunkt) nach Arm (bezüglich der Patient-Reported Outcomes auswertbaren Population)**



Bei den folgenden Symptomen zeigte sich unter Crizotinib eine signifikant größere Verbesserung im Vergleich zur Basiserhebung als unter Chemotherapie: Alopezie (Zyklen 2 bis 15;  $p < 0,05$ ), Husten (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ), Dyspnoe (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ), Hämoptose (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ), Schmerzen im Arm oder in der Schulter (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ), Schmerzen in der Brust (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,0001$ ) sowie Schmerzen in anderen Körperteilen (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ). Bei den folgenden Symptomen zeigte sich unter Crizotinib eine signifikant geringere Verschlechterung im Vergleich zur Basiserhebung als unter Chemotherapie: periphere Neuropathie (Zyklen 6 bis 20;  $p < 0,05$ ), Dysphagie (Zyklen 5 bis 11;  $p < 0,05$ ) sowie Mundschmerzen (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ).

Crizotinib führte zu einer Erhöhung der allgemeinen Lebensqualität, mit einer signifikanten Verbesserung gegenüber der Basiserhebung im Crizotinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (Zyklen 2 bis 20;  $p < 0,05$ ).

#### *Einarmige Studien beim ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC*

Die Anwendung der XALKORI-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC wurde in 2 multizentrischen, multinationalen, einarmigen Studien (Studie A und B) untersucht. Von den in diese Studien eingeschlossenen Patienten hatten die unten beschriebenen

Patienten eine vorausgegangene systemische Therapie gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in beiden Studien die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) gemäß den „*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*“ (RECIST)-Kriterien. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Zeit bis zum Tumoransprechen (*Time to Tumour Response*, TTR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DR), die progressionsfreie Überlebenszeit (*Progression-Free Survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS).

Die Patienten erhielten 250 mg Crizotinib zweimal täglich oral.

Damit Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in die klinische Studie A eingeschlossen werden konnten, mussten diese einen ALK-positiven Tumor haben. Ein ALK-positives NSCLC wurde durch eine Reihe lokaler klinischer Nachweisverfahren identifiziert. 149 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, einschließlich 125 Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts in die Studie A eingeschlossen. Die demographischen Charakteristika waren: 50 % weiblich, medianes Alter 51 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 (32 %) oder 1 (55 %), 61 % weiß und 30 % asiatisch, weniger als 1 % waren aktuell Raucher, 27 % ehemalige Raucher und 72 % haben niemals geraucht. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: Metastasen bei 94 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 98 % der Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 42 Wochen.

Damit Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in die klinische Studie B eingeschlossen werden konnten, mussten diese einen ALK-positiven Tumor haben. Bei den meisten Patienten wurde das ALK-positive NSCLC mit dem „*Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit*“-Test identifiziert. 934 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der Studie B mit Crizotinib behandelt. Die demographischen Charakteristika waren: 57 % weiblich, medianes Alter 52 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0/ 1 (82 %) oder 2/ 3 (18 %), 52 % weiß und 44 % asiatisch, 4 % aktuell Raucher, 30 % ehemalige Raucher und 66 % haben nie geraucht. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: Metastasen bei 92 %; histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 94 % der Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei diesen Patienten 23 Wochen. Die Patienten konnten die bisherige Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST-definierten Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes fortsetzen, falls die Nutzen-Risiko-Abwägung die Fortsetzung der Therapie zuließ. 77 der 106 Patienten (73 %) setzten die Behandlung mit Crizotinib über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort.

765 Patienten (82 %) mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC aus Studie B konnten bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden und wurden zudem durch den gleichen FISH-Test identifiziert, der in der randomisierten Phase-3-Studie 1 verwendet wurde. 8 Patienten sprachen vollständig auf die Behandlung an, während 357 Patienten partiell auf die Behandlung ansprachen gemessen an der objektiven Ansprechrate (ORR) von 48 %. Die mediane Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DR) betrug 47,3 Wochen. In 83 % der Fälle wurde das objektive Tumoransprechen innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen erreicht.

Die wichtigsten Wirksamkeitsdaten aus den Studien A und B sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsdaten aus den Studien A und B für ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC**

Wirksamkeitsparameter	Studie A (n = 125)	Studie B (n = 765)
Objektive Ansprechrate <sup>a</sup> [% (95%-KI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Zeit bis zum Tumoransprechen [Median (Spanne)] Wochen	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Dauer des Ansprechens <sup>b</sup> [Median (95%-KI)] Wochen	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Progressionsfreie Überlebenszeit <sup>b</sup> [Median (95%-KI)] Monate	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) <sup>c</sup>
Medianes Gesamtüberleben (OS)	Nicht erreicht	Nicht erreicht
OS-Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten <sup>b</sup> [% (95%-KI)]	72 (63; 80)	66,5 (62; 70,6) <sup>c</sup>

KI = Konfidenzintervall

- a. 4 Patienten in Studie A und 42 Patienten in Studie B konnten bezüglich des Ansprechens nicht ausgewertet werden.
- b. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.
- c. PFS- und OS-Daten aus der Studie B umfassten 807 Patienten aus der zur Sicherheitsanalyse herangezogenen Population, die durch den FISH-Test identifiziert wurden.

#### Nicht-Adenokarzinom-Histologie

12 Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC und Nicht-Adenokarzinom-Histologie wurden in die randomisierte Phase-3-Studie 1 eingeschlossen. Diese Subgruppe war zu klein, um aus den Ergebnissen verlässliche Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Aus den Studien A und B liegen nur Informationen von 48 Patienten mit einem vorbehandelten Nicht-Adenokarzinom-NSCLC vor, die bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden konnten. Bei 20 dieser Patienten wurde ein partielles Ansprechen beobachtet, woraus sich eine objektive Ansprechrate (ORR) von 42 % ergibt, die niedriger als die in Studie A (60 %) und Studie B (48 %) berichteten objektiven Ansprechraten (ORR) sind.

#### Ältere Patienten

Von den 172 Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 27 (16 %) 65 Jahre oder älter. Von den 149 Patienten in Studie A waren 20 (13 %) 65 Jahre oder älter. Von den 934 Patienten in Studie B waren 152 (16 %) 65 Jahre oder älter. Keine Patienten im Crizotinib-Arm der randomisierten Phase-3-Studie 1 sowie in den Studien A oder B waren 85 Jahre oder älter.

#### Patienten mit Hirnmetastasen

In die randomisierte Phase-3-Studie 1 wurden 52 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden und 57 Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, mit vorbehandelten oder nicht vorbehandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen (HM) eingeschlossen. Die Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) nach 12 Wochen wurde definiert als das beste Gesamtansprechen aus bestätigtem vollständigen Ansprechen (*Complete Response*, CR), bestätigtem partiellen Ansprechen (*Partial Response*, PR) oder Stabilisierung der Krankheit (*Stable Disease*, SD) nach 12 Wochen. Die intrakranielle (IC) Krankheitskontrollrate (DCR) lag nach 12 Wochen bei 65 % bzw. 46 % der Patienten, die mit Crizotinib bzw. Chemotherapie behandelt wurden.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für XALKORI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von NSCLC gewährt. Das Lungenkarzinom ist in der Liste mit Erkrankungen enthalten, die von der Verpflichtung zu pädiatrischen Entwicklungen freigestellt sind, denn diese Erkrankung tritt normalerweise nicht bei Kindern und Jugendlichen auf (siehe Abschnitt 4.2 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, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1. 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

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis im nüchternen Zustand wird Crizotinib mit einer medianen Zeit von 4 bis 6 Stunden absorbiert bis Spitzenplasmakonzentrationen erreicht sind. Bei zweimal täglicher Gabe wurde innerhalb von 15 Tagen ein *Steady State* erreicht. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 250 mg Crizotinib wurde eine absolute Bioverfügbarkeit von 43 % ermittelt.

Bei Gabe einer oralen Einzeldosis von 250 mg an gesunde Probanden wurden die Crizotinib-AUC<sub>inf</sub> und -C<sub>max</sub> durch eine fettreiche Mahlzeit um etwa 14 % verringert. Crizotinib kann mit oder ohne Mahlzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 2.1).

### Verteilung

Nach intravenöser Anwendung einer 50-mg-Dosis betrug das mittlere geometrische Verteilungsvolumen (V<sub>ss</sub>) von Crizotinib 1.772 l, was auf eine umfangreiche Verteilung vom Plasma ins Gewebe hinweist.

Die *In-vitro*-Bindung von Crizotinib an humane Plasmaproteine beträgt 91 % und ist unabhängig von den Arzneimittelkonzentrationen. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass Crizotinib ein P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat ist.

### Biotransformation

*In-vitro*-Studien zeigten, dass im Wesentlichen die CYP3A4/5-Enzyme an der metabolischen Ausscheidung von Crizotinib beteiligt sind. Die primären Abbauwege beim Menschen waren die Oxidation des Piperidinrings zu Crizotinib-Lactam und O-Dealkylierung mit anschließender Phase-2-Konjugation von O-dealkylierten Metaboliten.

*In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Crizotinib ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP2B6 und CYP3A ist (siehe Abschnitt 4.5). *In-vitro*-Studien wiesen nach, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen durch Crizotinib-vermittelte Hemmung des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 sind, unwahrscheinlich sind.

*In-vitro*-Studien belegten, dass Crizotinib ein schwacher Inhibitor von UGT1A1 und UGT2B7 ist (Siehe Abschnitt 4.5). Allerdings deuten *In-vitro*-Studien darauf hin, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen wegen einer Crizotinib-vermittelten Inhibition des Metabolismus von Arzneimitteln, die als Substrate für UGT1A4, UGT1A6 oder UGT1A9 dienen, unwahrscheinlich sind.

*In-vitro*-Studien an humanen Hepatozyten konnten zeigen, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen durch Crizotinib-vermittelte Induktion des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2 sind, unwahrscheinlich sind.

### Elimination

Nach einer Einzeldosis Crizotinib betrug die scheinbare Plasmahalbwertszeit von Crizotinib bei den Patienten 42 Stunden.

Nach Gabe einer radioaktiv markierten 250 mg Einzeldosis Crizotinib an gesunde Probanden fanden sich 63 % der angewendeten Dosis in den Fäzes und 22 % im Urin wieder. Der Anteil unveränderten Crizotinibs betrug etwa 53 % der angewendeten Dosis in den Fäzes und 2,3 % im Urin.

### Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate für Transporter sind

Crizotinib ist *in vitro* ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp). Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

*In vitro* ist Crizotinib ein OCT1- und OCT2-Inhibitor. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erhöhen, die OCT1- oder OCT2-Substrate sind (siehe Abschnitt 4.5).

*In vitro* hemmte Crizotinib in klinisch relevanten Dosen nicht die humanen hepatischen Aufnahmetransporter-Proteine OATP1B1 oder OATP1B3 oder die renalen Aufnahmetransporter-Proteine OAT1 oder OAT3. Das Auftreten von klinischen Arzneimittelwechselwirkungen durch die Crizotinib-vermittelte hepatische oder renale Aufnahmehemmung von Arzneimitteln, die Substrate für diese Transporter sind, ist daher unwahrscheinlich.

### Wirkung auf andere Transportproteine

*In vitro* ist Crizotinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein BSEP-Inhibitor.

### Pharmakokinetik besonderer Patientengruppen

#### Leberfunktionsstörung

Da Crizotinib überwiegend in der Leber metabolisiert wird, führt eine Leberfunktionseinschränkung wahrscheinlich zu erhöhten Crizotinib-Plasmakonzentrationen. Jedoch wurde Crizotinib nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Die durchgeführten klinischen Studien schlossen Patienten mit AST oder ALT  $> 2,5 \times$  ULN aus, oder falls verursacht durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung,  $> 5,0 \times$  ULN oder mit Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times$  ULN (siehe Abschnitt 4.2). Die Analyse der Populationspharmakokinetik unter Verwendung der Daten aus diesen Studien zeigte, dass die Gesamtbilirubin- oder AST-Blutspiegel zu Studienbeginn keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Crizotinib hatten.

#### Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leichter ( $60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$ ) und mäßiger ( $30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$ ) Nierenfunktionsstörung wurden in die einarmigen Studien A und B eingeschlossen. Es wurde der Einfluss der Nierenfunktion, gemessen als CLcr zu Studienbeginn, auf die beobachteten minimalen Crizotinibkonzentrationen im *Steady State* ( $C_{\text{trough, ss}}$ ) bewertet. In Studie A waren bei Patienten mit leichter ( $n = 35$ ) und mäßiger ( $n = 8$ ) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der  $C_{\text{trough, ss}}$  von Crizotinib im Plasma um 5,1 % bzw. 11 % höher als die von Patienten mit normaler Nierenfunktion. In Studie B waren bei Gruppen mit leichter ( $n = 191$ ) und mäßiger ( $n = 65$ ) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der  $C_{\text{trough, ss}}$  von Crizotinib im Plasma um 9,1 % bzw. 15 % höher als die von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Des

Weiteren zeigte die Analyse der Populationspharmakokinetik unter Verwendung der Daten aus den Studien A und B, dass die CL<sub>cr</sub> keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Crizotinib hatte. Aufgrund des geringen Ausmaßes der Steigerung der Crizotinib-Exposition (5 bis 15 %) wird keine Anpassung der Initialdosis für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Nach einer Einzeldosis von 250 mg Crizotinib nehmen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min), die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, die Crizotinib AUC und C<sub>max</sub> um 79 % bzw. 34 % zu, verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine Dosisanpassung von Crizotinib wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Alter

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

### Körpergewicht und Geschlecht

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B gab es keinen klinisch bedeutsamen Einfluss von Körpergewicht oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

### Ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B war die berechnete AUC (95%-KI) im *Steady State* bei Patienten asiatischer Abstammung (n = 523) 23 % bis 37 % höher als bei Patienten nicht asiatischer Abstammung (n = 691).

Im Allgemeinen wurden bei Patienten mit asiatischer Abstammung Nebenwirkungen mit einer leicht erhöhten Inzidenz berichtet, einschließlich Nierenzysten und Grad 3/4 Neutropenien im Vergleich zu Patienten nicht asiatischer Abstammung.

### Ältere Patienten

In dieser Patientensubgruppe stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien A und B hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

### Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Crizotinib zur Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei allen Patienten bestimmt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. Nach einer Einzeldosis und im *Steady State* wurden nacheinander 3 EKGs aufgenommen, um die Wirkung von Crizotinib auf das QT-Intervall zu untersuchen. Bei 16 von 1.196 Patienten (1,3 %) fand sich 1 QTcF  $\geq$  500 ms, und 51 von 1.165 Patienten (4,4 %) hatten im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF einen Anstieg  $\geq$  60 ms in der automatisch und maschinell erfassten EKG-Beurteilung (siehe Abschnitt 4.4).

Eine einarmige EKG-Substudie mit verblindeten manuellen EKG-Messungen wurde an 52 ALK-positiven NSCLC-Patienten durchgeführt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. 11 (21 %) Patienten hatten einen Anstieg für QTcF von  $\geq$  30 bis < 60 ms und 1 Patient (2 %) hatte einen Anstieg für QTcF von  $\geq$  60ms im Vergleich zum Ausgangswert. Keiner der Patienten hatte ein maximales QTcF  $\geq$  480 ms. Die zentrale Trendanalyse zeigte, dass alle oberen Grenzen des 90%-KI für die mittlere Veränderung (LS) im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF an allen Zeitpunkten an Tag 1 des Zyklus 2 bei < 20 ms lagen. Eine pharmakokinetisch/ pharmakodynamische Analyse legt einen Zusammenhang zwischen Crizotinib-Plasmakonzentrationen und QTc nahe. Zudem wurde festgestellt,

dass eine Verminderung der Herzfrequenz mit einem Anstieg der Crizotinib-Plasmakonzentration assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4), wobei die maximale mittlere Verminderung nach 8 Stunden an Tag 1 des Zyklus 2 bei 17,8 Schlägen/Minute (bpm) lag.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten und Hunden zur Toxizität bei wiederholter Gabe über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten betrafen die hauptsächlichen Wirkungen auf Zielorgane das gastrointestinale System (Erbrechen, Veränderungen der Fäzes, Obstipation), das hämatopoetische System (hypozelluläres Knochenmark), das kardiovaskuläre System (gemischter Ionenkanalblocker, verminderte Herzfrequenz, erniedrigter Blutdruck, erhöhter LVEDP [*Left ventricular end diastolic pressure*, linksventrikulärer enddiastolischer Druck], verlängerte QRS- und PR-Intervalle und verminderte kardiale Kontraktilität) oder das reproduktive System (testikuläre pachytäne Spermatozytendegeneration, Einzelzellnekrose von Ovarfollikeln). Das Expositionsniveau, bei dem keine solchen Nebenwirkungen beobachtet wurden (*No Observed Adverse Effect Levels* [NOAEL]), war entweder subtherapeutisch oder betrug bis zum 2,6-Fachen der humanen klinischen Exposition basierend auf AUC. Andere Ergebnisse umfassten Wirkungen auf die Leber- (Anstieg der Lebertransaminasen) und Retinafunktion sowie das Potenzial zur Phospholipidose in multiplen Organen ohne korrelierende Toxizitäten.

*In vitro* war Crizotinib im bakteriellen Reverse-Mutations-Test (Ames-Test) nicht mutagen. Im *In-vitro*-Mikronukleustest an Ovarialzellen des chinesischen Hamsters sowie in einem *In-vitro*-Aberrationstest an humanen Lymphozyten verursachte Crizotinib Aneuploidie. Bei zytotoxischen Konzentrationen wurde eine geringe Zunahme von strukturellen Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten beobachtet. Der NOAEL für die Verursachung von Aneuploidie betrug etwa das 1,8-Fache des humanen menschlichen Expositionsniveaus basierend auf AUC.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Crizotinib durchgeführt.

Es wurden keine spezifischen Studien mit Crizotinib an Tieren durchgeführt, um Einflüsse auf die Fertilität zu untersuchen; basierend auf den Ergebnissen aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten ist jedoch davon auszugehen, dass Crizotinib das Potenzial zur Beeinträchtigung der Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen hat. Bei Ratten, die über 28 Tage  $\geq$  50 mg/kg/Tag erhielten (etwas das 1,1-Fache der humanen klinischen Exposition basierend auf der AUC), trat als Befund des männlichen Reproduktionstrakts auch testikuläre pachytäne Spermatozytendegeneration auf. Die Befunde am weiblichen Reproduktionstrakt bei Ratten, die 3 Tage 500 mg/kg/Tag erhielten, beinhalteten Einzelzellnekrose von Ovarfollikeln.

Bei trächtigen Ratten oder Kaninchen erwies sich Crizotinib als nicht teratogen. Bei Dosen von  $\geq$  50 mg/kg/Tag (etwa das 0,4-Fache der AUC bei der empfohlenen humanen Dosis) sind bei Ratten vermehrt Postimplantationsabgänge vorgekommen, und verringertes fetales Körpergewicht wurde an Ratten und Kaninchen bei 200 bzw. 60 mg/kg/Tag (etwa das 1,2-Fache der humanen menschlichen Exposition basierend auf AUC) als Nebenwirkung angesehen.

Eine verminderte Verknöcherung der wachsenden langen Röhrenknochen wurde bei nicht adulten Ratten beobachtet, die über 28 Tage eine Dosis von 150 mg/kg/Tag erhielten (etwa das 3,3-Fache der humanen klinischen Exposition basierend auf der AUC). Andere Toxizitäten, die für pädiatrische Patienten potenziell bedenklich sein könnten, wurden an juvenilen Tieren nicht untersucht.

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie zur Phototoxizität zeigten, dass Crizotinib ein phototoxisches Potenzial haben kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Type A)  
Magnesiumstearat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### Drucktinte

Schellack  
Propylenglycol  
Kaliumhydroxid  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit einem Polypropylenverschluss mit je 60 Hartkapseln  
PVC-Folien-Blisterpackungen mit 10 Hartkapseln

Jeder Umkarton enthält 60 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**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung des Arzneimittels in jedem Mitgliedsstaat Inhalt und Format von Lehrmaterial mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Der endgültige Wortlaut, der in dem Lehrmaterial Verwendung findet, sollte mit der zugelassenen Produktinformation übereinstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass bei der Markteinführung und danach allen medizinischen Fachkreisen, die vermutlich XALKORI anwenden und/ oder verordnen werden, Lehrmaterial zur Verfügung gestellt wird.

Das Lehrmaterial muss Folgendes beinhalten:

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage
2. Lehrmaterial für medizinische Fachkreise
3. Patientenbroschüre einschließlich eines Patientenpasses (Text wie mit dem CHMP abgestimmt)

Das Lehrmaterial für die medizinischen Fachkreise muss die folgenden wichtigen Aspekte beinhalten:

- XALKORI verlängert das QTc-Intervall, wodurch es zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de pointes*) oder plötzlichen Tod kommen kann.
- Das Risiko für QTc-Verlängerung kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig Antiarrhythmika einnehmen, und bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung, Bradykardie oder Störungen im Elektrolythaushalt (wie z. B. in Folge von Diarrhö oder Erbrechen).
- XALKORI sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten,
  - a. die eine Prädisposition für oder eine Vorgeschichte von QTc-Verlängerung haben,
  - b. die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.
- Wenn XALKORI bei diesen Patienten eingesetzt wird, sollte eine regelmäßige Überwachung mittels Elektrokardiogramm und Elektrolytbestimmung in Betracht gezogen werden.
- Patienten, die eine Grad-3-QTc-Verlängerung entwickeln, sollten XALKORI bis zur Erholung auf Grad  $\leq 1$  absetzen, und dann die Behandlung mit zweimal täglich 200 mg wieder aufnehmen.
- Patienten, die eine Grad-4-QTc-Verlängerung entwickeln, sollten die Therapie mit XALKORI dauerhaft abbrechen.
- XALKORI kann Sehstörungen, einschließlich Diplopie, Photopsie, verschwommenes Sehen, beeinträchtigt Sehen und Glaskörpertrübungen verursachen.
- Ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken.
- XALKORI kann Hepatotoxizität, symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie), interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis und Neutropenie verursachen. Empfehlungen zur Begrenzung dieser Risiken durch angemessene Überwachung und Behandlung werden bereitgestellt.
- Die gleichzeitige Anwendung von XALKORI mit starken CYP3A4-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden.
- Die Notwendigkeit, die Patienten über das Risiko von QTc-Verlängerung, Bradykardie, Hepatotoxizität, interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis, Neutropenie und Sehstörungen zu beraten und sie darüber zu informieren, welche Symptome und Anzeichen sie beachten sollen und welche Maßnahmen zu treffen sind.
- Die Bedeutung und Verwendung des Patientenpasses.

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den OS-Status der Studie A8081007 aktualisieren und die endgültigen Daten innerhalb von 9 Monaten, nachdem die erforderlichen 238 OS-Ereignisse erreicht wurden, vorlegen. Der CSR sollte auch eine detaillierte Sicherheitsanalyse beinhalten.	Q1 2016

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XALKORI 200 mg Hartkapseln  
Crizotinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Crizotinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/793/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

XALKORI 200 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DES BLISTERS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XALKORI 200 mg Hartkapseln  
Crizotinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Crizotinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/793/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

XALKORI 200 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XALKORI 200 mg Hartkapseln  
Crizotinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Ltd (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
EXP {on multilingual packs}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot {on multilingual packs}

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XALKORI 250 mg Hartkapseln  
Crizotinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Crizotinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/793/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

XALKORI 250 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DES BLISTERS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XALKORI 250 mg Hartkapseln  
Crizotinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Crizotinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/793/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

XALKORI 250 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

XALKORI 250 mg Hartkapseln  
Crizotinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Ltd (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
EXP {on multilingual packs}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot {on multilingual packs}

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### XALKORI 200 mg Hartkapseln XALKORI 250 mg Hartkapseln Crizotinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist XALKORI und wofür wird es angewendet?

XALKORI ist ein Arzneimittel gegen Krebs mit dem Wirkstoff Crizotinib. Dieses wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Art von Lungenkrebs, dem sogenannten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom angewendet, das bestimmte *Rearrangements* oder Defekte in einem Gen für die sogenannte Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweist.

XALKORI kann Ihnen verschrieben werden, wenn Ihre Erkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium ist und Ihre Erkrankung durch vorhergehende Behandlung nicht gestoppt werden konnte.

Durch XALKORI kann das Wachstum von Lungenkrebs verlangsamt oder gestoppt werden. Es kann dazu beitragen, dass sich die Tumoren verkleinern.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Fragen dazu haben, wie XALKORI wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von XALKORI beachten?

**XALKORI darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Crizotinib oder einen der in Abschnitt 6. („Was XALKORI enthält“) genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie XALKORI einnehmen:

- wenn Sie schon einmal eine leichte oder mittelschwere Lebererkrankung hatten.
- wenn Sie schon einmal Beschwerden mit der Lunge hatten. Einige Lungenbeschwerden können sich während der Behandlung mit XALKORI verschlechtern, weil XALKORI während der Behandlung eine Lungenentzündung verursachen kann. Die Symptome können denen des Lungenkrebs ähnlich sein. Teilen Sie es Ihrem Arzt sofort mit, wenn bei Ihnen neue oder sich verschlechternde Symptome auftreten, einschließlich Schwierigkeiten bei der Atmung, Kurzatmigkeit oder Husten mit oder ohne Schleim oder Fieber.
- wenn Ihnen nach einem Elektrokardiogramm (EKG) mitgeteilt wurde, dass Sie eine Anomalie in der Aufzeichnung Ihrer Herzaktivität haben, die als verlängertes QT-Intervall bezeichnet wird.
- wenn Sie eine verminderte Herzfrequenz haben.
- wenn Sie schon einmal Magen- oder Darmprobleme wie z. B. einen Durchbruch (Perforation) hatten, oder wenn Sie Beschwerden haben, die eine Entzündung im Bauchraum (Divertikulitis) verursachen, oder wenn der Krebs im Bauchraum gestreut hat (Metastasen).
- wenn Sie an Erkrankungen der Augen leiden (Sehen von Lichtblitzen, verschwommenes Sehen und Doppelsehen).
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie derzeit mit einem der Arzneimittel behandelt werden, die im Abschnitt **Einnahme von XALKORI zusammen mit anderen Arzneimitteln** aufgelistet sind.

Sprechen Sie nach Einnahme von XALKORI sofort mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie schwere Magen- oder Bauchschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Kurzatmigkeit, beschleunigten Herzschlag oder veränderte Stuhlgewohnheiten haben.

Die meisten der vorhandenen Informationen stammen von Patienten mit einem bestimmten Histologietyp (Gewebetyp) des ALK-positiven NSCLC (Adenokarzinom). Bei anderen Histologien liegen nur begrenzt Informationen vor.

## Kinder und Jugendliche

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen. Das Anwendungsgebiet sieht keine Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor.

## Einnahme von XALKORI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden, auch wenn diese nicht verschreibungspflichtig sind, einschließlich pflanzlicher Arzneimittel.

Insbesondere die folgenden Arzneimittel können das Risiko für Nebenwirkungen mit XALKORI erhöhen:

- Clarithromycin, Telithromycin oder Troleandomycin, Antibiotika, die zur Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet werden
- Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, welche zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet werden
- Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, welche zur Behandlung von HIV-Infektionen/ Aids verwendet werden

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von XALKORI verringern:

- Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital, das sind Antiepileptika, die zur Behandlung von Krämpfen oder Anfällen verwendet werden
- Rifabutin, Rifampicin, welche zur Behandlung von Tuberkulose verwendet werden
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen

XALKORI kann Nebenwirkungen verstärken, die mit den folgenden Arzneimitteln einhergehen:

- Alfentanil und andere kurzwirksame Opiate, wie z. B. Fentanyl (Schmerzmittel, die bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden).
- Quinidin, Digoxin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Verapamil, Diltiazem, welche zur Behandlung von Herzbeschwerden verwendet werden.
- Als Beta-Blocker bezeichnete Arzneimittel gegen Bluthochdruck, z. B. Atenolol, Propranolol, Labetolol.
- Pimozid, welches zur Behandlung von Geisteskrankheiten verwendet wird.
- Metformin, welches zur Behandlung von Diabetes verwendet wird.
- Procainamid, welches zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet wird.
- Cisaprid, welches zur Behandlung von Magenbeschwerden verwendet wird.
- Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus, welche bei transplantierten Patienten verwendet werden.
- Ergot-Alkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin), die zur Behandlung von Migräne verwendet werden.
- Dabigatran, ein Antikoagulans, welches verwendet wird, um die Blutgerinnung zu verlangsamen.
- Colchicin, welches zur Behandlung von Gicht verwendet wird.
- Pravastatin, welches zur Senkung des Cholesterinspiegels verwendet wird.
- Clonidin, Guanfacin, welche zur Behandlung von Bluthochdruck verwendet werden.
- Mefloquin, welches zur Vorbeugung von Malaria verwendet wird.
- Pilocarpin, welches zur Glaukombehandlung verwendet wird (eine schwere Augenerkrankung).
- Anticholinesterasen, welche zur Wiederherstellung der Muskelfunktion verwendet werden.
- Antipsychotika, welche zur Behandlung von Geisteskrankheiten verwendet werden.
- Moxifloxacin, das zur Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet wird.
- Methadon, welches zur Schmerzbehandlung und zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit verwendet wird.
- Bupropion, welches zur Behandlung von Depression und zur Einstellung des Rauchens verwendet wird
- Efavirenz, Raltegravir welches zur Behandlung von HIV-Infektionen verwendet wird.
- Irinotecan, ein Chemotherapeutikum, welches zur Behandlung von Darm- und Rektumkarzinom verwendet wird.
- Morphin, welches zur Behandlung von akuten Schmerzen und Tumorschmerzen verwendet wird.
- Naloxon, welches zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit und bei der Entzugstherapie verwendet wird.

Diese Arzneimittel *sollten* während Ihrer Behandlung mit XALKORI *vermieden werden*.

### **Orale Kontrazeptiva (Verhütungsmittel zum Einnehmen)**

Falls Sie während der Verwendung von oralen Kontrazeptiva XALKORI einnehmen, können diese Verhütungsmittel unwirksam sein.

## **Einnahme von XALKORI zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können XALKORI mit oder ohne Mahlzeit einnehmen; Sie sollten jedoch während der Behandlung mit XALKORI keinen Grapefruitsaft trinken oder Grapefruit essen, weil dadurch die Menge an XALKORI in Ihrem Körper verändert werden kann.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie schwanger sind oder stillen, denken, Sie könnten schwanger sein, oder wenn Sie planen, schwanger zu werden.

Es wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung mit XALKORI vermeiden, schwanger zu werden, und dass Männer vermeiden, ein Kind zu zeugen, weil XALKORI das Baby schädigen könnte. Falls irgendeine Möglichkeit besteht, dass die Person, die dieses Arzneimittel einnimmt, schwanger wird oder ein Kind zeugen könnte, muss sie während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Abschluss der Behandlung eine angemessene Verhütungsmethode anwenden, denn orale Kontrazeptiva können während der Einnahme von XALKORI unwirksam sein.

Stillen Sie nicht während der Behandlung mit XALKORI. XALKORI kann ein gestilltes Kind schädigen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie sollten beim Fahren oder bei dem Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein, da Patienten während der Behandlung mit XALKORI an Sehstörungen, Schwindelgefühl und Müdigkeit leiden können.

### **3. Wie ist XALKORI einzunehmen?**

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

- Die empfohlene Dosierung ist die Einnahme von zweimal täglich 1 Kapsel zu 250 mg (Gesamtmenge 500 mg).
- Nehmen Sie die Kapsel einmal am Morgen und einmal am Abend ein.
- Nehmen Sie die Kapsel jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.
- Sie können die Kapseln mit oder ohne Mahlzeit einnehmen, wobei Grapefruit stets zu vermeiden ist.
- Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen; Sie dürfen die Kapseln nicht zerdrücken, auflösen oder öffnen.

Falls erforderlich kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis auf eine Einnahme von 200 mg zweimal täglich (Gesamtmenge 400 mg) und, falls eine weitere Dosisverringerung erforderlich ist, auf eine Einnahme von 250 mg einmal täglich zu reduzieren.

## **Wenn Sie eine größere Menge von XALKORI eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie versehentlich zu viele Hartkapseln eingenommen haben. Es kann sein, dass eine medizinische Behandlung erforderlich ist.

## **Wenn Sie die Einnahme von XALKORI vergessen haben**

Was Sie tun sollten, wenn Sie die Einnahme einer Kapsel vergessen, hängt davon ab, wie lange es noch bis zu Ihrer nächsten Dosis ist.

- Falls die Zeit bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis **6 Stunden oder mehr** beträgt, nehmen Sie die vergessene Kapsel, sobald sie sich daran erinnern. Danach nehmen Sie die nächste Kapsel zur üblichen Zeit ein.
- Falls die Zeit bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis **weniger als 6 Stunden** beträgt, lassen Sie die vergessene Kapsel aus. Danach nehmen Sie die nächste Kapsel zur üblichen Zeit ein.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bei Ihrem nächsten Besuch über die ausgelassene Dosis.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein (2 Kapseln gleichzeitig), um eine vergessene Kapsel nachzuholen.

Nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein, falls Sie sich nach der Einnahme einer Dosis XALKORI übergeben. Nehmen Sie einfach die nächste Kapsel zur üblichen Zeit ein.

## **Wenn Sie die Einnahme von XALKORI abbrechen**

Es ist wichtig, dass Sie XALKORI jeden Tag einnehmen, solange Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht so wie von Ihrem Arzt verschrieben einnehmen können oder Sie meinen, dass Sie es nicht mehr benötigen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

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

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Sie müssen sich sofort an Ihren Arzt wenden, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachten (siehe auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von XALKORI beachten?“):

- **Leberversagen**  
Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie sich müder fühlen als gewöhnlich, sich Ihre Haut und das Weiße des Auges gelb färben, Ihr Urin dunkel oder braun wird (Farbe von Tee), Sie Übelkeit, Erbrechen oder verminderten Appetit haben, Sie Schmerzen auf der rechten Bauchseite haben, Sie an Juckreiz leiden oder leichter als gewöhnlich blaue Flecken bekommen. Ihr Arzt wird möglicherweise Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion zu prüfen; falls die Werte bei diesen Blutuntersuchungen nicht normal sind, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, die XALKORI-Dosis zu verringern oder Ihre Behandlung zu beenden.
- **Lungenentzündung**  
Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie Schwierigkeiten beim Atmen haben, insbesondere in Verbindung mit Husten oder Fieber.

- **Reduzierung der Anzahl weißer Blutkörperchen (inklusive der Neutrophilen)**  
Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie Fieber oder eine Infektion entwickeln. Ihr Arzt wird möglicherweise Blutuntersuchungen durchführen; falls die Werte bei diesen Blutuntersuchungen nicht normal sind, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, die XALKORI-Dosis zu reduzieren.
- **Benommenheit, Ohnmacht oder Beschwerden im Brustkorb.**  
Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, die Anzeichen von Veränderungen der elektrischen Aktivität (dargestellt auf dem Elektrokardiogramm) oder eines anormalen Rhythmus des Herzens sein können. Ihr Arzt wird möglicherweise Elektrokardiogramme aufnehmen, um zu prüfen, dass keine Probleme mit Ihrem Herzen während der Behandlung mit XALKORI auftreten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen mit XALKORI können sein:

*Sehr häufige Nebenwirkungen* (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Sehstörungen (Sehen von Lichtblitzen, verschwommenes Sehen und Doppelsehen; diese setzen oft früh nach Behandlungsbeginn mit XALKORI ein)
- Magenverstimmung, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung
- Abnormale Werte bei Blutuntersuchungen zur Leberfunktion
- Ödeme (übermäßige Flüssigkeit im Körpergewebe, welche zu Schwellung von Händen und Füßen führt)
- Müdigkeit
- Neuropathie (Gefühl von Taubheit oder Kribbeln in den Gelenken, Extremitäten oder Muskeln)
- Schwindel
- Verminderter Appetit
- Leukopenie (verringerte Anzahl der weißen Blutzellen, einschließlich der Neutrophilen und Lymphozyten, die für die Infektabwehr wichtig sind)
- Verringerung der Anzahl an roten Blutzellen (Anämie)
- Veränderungen des Geschmackssinns

*Häufige Nebenwirkungen* (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

- Verdauungsstörung
- Verminderte Herzfrequenz
- Hautausschlag
- Geschlossene Flüssigkeitssäckchen in den Nieren (komplexe Nierenzysten)
- Hypophosphatämie (niedrige Phosphatspiegel im Blut, die Verwirrung oder Muskelschwäche verursachen können)
- Ohnmacht
- Herzinsuffizienz

*Gelegentliche Nebenwirkungen* (kann 1 bis 10 Behandelte von 1 000 betreffen)

- Durchbruch (Perforation) im Magen oder Darm

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## 5. Wie ist XALKORI aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche oder der Folie der Blisterpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum („Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Sie dürfen keine Packung verwenden, die beschädigt ist oder Anzeichen einer Verfälschung aufweist.

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

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was XALKORI enthält

- Der Wirkstoff von XALKORI ist Crizotinib. Die XALKORI-Kapseln werden in verschiedenen Stärken zur Verfügung gestellt.  
XALKORI 200 mg: Jede Kapsel enthält 200 mg Crizotinib.  
XALKORI 250 mg: Jede Kapsel enthält 250 mg Crizotinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
*Kapselinhalt:* Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei), Carboxymethylstärke-Natrium (Type A), Magnesiumstearat.  
*Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).  
*Drucktinte:* Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### Wie XALKORI aussieht und Inhalt der Packung

XALKORI 200 mg wird als Hartgelatine kapseln mit pinkfarbener Kappe und weißem Unterteil geliefert; die Kappe hat mit schwarzer Tinte den Aufdruck „Pfizer“, das Unterteil den Aufdruck „CRZ 200“.

XALKORI 250 mg wird als Hartgelatine kapseln mit pinkfarbener Kappe und pinkfarbenem Unterteil geliefert; die Kappe hat mit schwarzer Tinte den Aufdruck „Pfizer“, das Unterteil den Aufdruck „CRZ 250“.

Es ist in Blisterpackungen mit 60 Hartkapseln und in Plastikflaschen mit 60 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Deutschland

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

### **Belgique/ België / Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### **Luxembourg/ Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/ Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.  
Tel.: +420-283-004-111

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel. +356 21220174

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### **Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 666 7500

### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **España**

Pfizer S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

### **Polska**

Pfizer Polska Sp.z o.o  
Tel.:+48 22 335 61 00

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

### **Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

### **România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel.: + 421 2 3355 5500

**Suomi/ Finland**

Pfizer Oy  
Puh./ Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550-52000

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Crizotinib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Insgesamt wurden vom Inhaber der Zulassung 50 Fälle von Herzinsuffizienz registriert: 35 aus Spontanmeldungen, einschließlich 4 Fälle, die nach dem Data Lock Point (DLP) gemeldet wurden, 6 aus nicht-interventionellen Studien, 3 aus Härtefallprogrammen und 6 aus klinischen Studien.

Aufgrund hoher Meldehäufigkeit von Fällen von Herzinsuffizienz, der Schwere der gemeldeten Herzinsuffizienz (alle außer einem Fall waren schwer), des zeitlichen Zusammenhangs, dem Vorliegen von Fällen mit positiven Dechallenge (d.h. Wiederherstellung des Gesundheitszustandes nach Absetzen des Arzneimittels) und positiven Rechallenge (d.h. Wiederauftreten bei erneuter Exposition) bei Fällen ohne vorher vorliegenden Herzerkrankungen als Störfaktor des Kausalitätsbewertung liegt ausreichende Evidenz vor, um zumindest den begründeten Verdacht des Kausalzusammenhangs zwischen Herzinsuffizienz und Crizotinib zu unterstützen. Ferner wurde festgestellt, dass auch in den meisten Fällen, bei denen vorher vorliegenden Herzerkrankungen einen Störfaktor bei der Kausalitätsbewertung darstellten, Crizotinib der Auslöser für Herzerkrankungen gewesen sein könnte. Daher sollte Nebenwirkung Herzinsuffizienz mit der Häufigkeit "Häufig" in die Produktinformation für Crizotinib aufgenommen werden.

Hinsichtlich der verfügbaren Daten zu Crizotinib erachtet der PRAC daher die Änderungen der Produktinformation als gerechtfertigt.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Crizotinib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Crizotinib enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.