XALKORI® 200/ 250 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI® 200 mg Hartkapseln
XALKORI® 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

XALKORI 200 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 200 mg Crizotinib.

XALKORI 250 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 250 mg Crizotinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

XALKORI 200 mg Hartkapseln
Weiß opake und pinkfarben opake Hartkapsel, mit dem Aufdruck „Pfizer“ auf der Kappe und „CRZ 200“ auf dem Unterteil.

XALKORI 250 mg Hartkapseln
Pinkfarben opake Hartkapsel, mit dem Aufdruck „Pfizer“ auf der Kappe und „CRZ 250“ auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei:

- Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer,* NSCLC)
- Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer,* NSCLC)
- Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer,* NSCLC)
- Kindern und Jugendlichen (im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären systemischen Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven anaplastischen großzelligen Lymphoms (*anaplastic large cell lymphoma*, ALCL)
- Kindern und Jugendlichen (im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven inoperablen inflammatorischen myofibroblastischen Tumors (*inflammatory myofibroblastic tumour*, IMT)

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- und ROS1-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein präzises und validiertes Verfahren für den Nachweis von entweder ALK oder ROS1 erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Beim NSCLC sollte ein ALK-positiver oder ROS1-positiver , beim ALCL oder IMT ein ALK-positiver Status vor Beginn der Therapie mit Crizotinib erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Erfahrung mit den spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC
Die empfohlene Dosierung von Crizotinib ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich), bei kontinuierlicher Einnahme.

Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem ALCL oder ALK–positivem IMT
Die empfohlene Dosierung von Crizotinib für Kinder und Jugendliche mit ALCL oder IMT ist zweimal täglich 280 mg/m^2 peroral bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Das empfohlene Anfangsdosierungsschema für Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen basierend auf der Körperoberfläche (KOF) ist in Tabelle 1 dargestellt. Bei Bedarf kann die gewünschte Dosis durch Kombination von Crizotinib-Kapseln verschiedener Stärke erzielt werden. Kinder und Jugendliche sollten vor der Verschreibung von Crizotinib auf ihre Fähigkeit, intakte Kapseln zu schlucken, untersucht werden. Die Anwendung von Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen muss unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen. Tabelle 1 zeigt die Dosierung von Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen, die intakte Kapseln schlucken können.

Dosisanpassungen
Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden.

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC
Bei 1 722 erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC, die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 3 %), die mit Therapieunterbrechungen verbunden waren, Neutropenien, Transaminasenerhöhung, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 3 %), die mit einer Dosisreduktion verbunden waren, waren Transaminasenerhöhung und Neutropenien. Falls eine Dosisreduktion bei behandelten Patienten mit zweimal täglich Crizotinib 250 mg erforderlich ist, sollte die Crizotinib-Dosis wie nachstehend angeführt reduziert werden.

- Erste Dosisreduktion: XALKORI 200 mg zweimal täglich peroral
- Zweite Dosisreduktion: XALKORI 250 mg einmal täglich peroral
- Dauerhaft absetzen, wenn XALKORI 250 mg einmal täglich peroral nicht vertragen wird

Die Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Für Patienten, die mit einer geringeren Crizotinib-Dosis als 250 mg zweimal täglich behandelt werden, sind die Richtlinien zur Dosisreduktion in Tabelle 2 und 3 entsprechend zu befolgen.

Tabelle 2:
Erwachsene Patienten: XALKORI Dosismodifikation – hämatologische Toxizitäten[a,b]

CTCAE[c] Grad	XALKORI-Behandlung
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosis[d,e]

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 ≤ 2 unterbrochen werden, dann sollte die Gabe mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. Im Falle wiederauftretender Grad-4-Toxizitäten muss XALKORI dauerhaft abgesetzt werden.
e. Bei Patienten, die mit 250 mg einmal täglich behandelt wurden oder bei Patienten, deren Dosis auf 250 mg einmal täglich reduziert wurde, während der Evaluierung absetzen.

Tabelle 1: Kinder und Jugendliche: Anfangsdosierung Crizotinib

Körperoberfläche (KOF)*	Dosis (zweimal täglich)	Gesamttagesdosis
0,60 – 0,80 m^2	200 mg (1 × 200-mg-Kapsel)	400 mg
0,81 – 1,16 m^2	250 mg (1 × 250-mg-Kapsel)	500 mg
1,17 – 1,51 m^2	400 mg (2 × 200-mg-Kapsel)	800 mg
1,52 – 1,69 m^2	450 mg (1 × 200-mg-Kapsel + 1 × 250-mg-Kapsel)	900 mg
≥ 1,70 m^2	500 mg (2 × 250-mg-Kapsel)	1 000 mg

* Die empfohlene Dosierung für Patienten mit einer KOF unter 0,60 m^2 ist noch nicht erwiesen.

Tabelle 3: Erwachsene Patienten: XALKORI Dosismodifikation – nicht hämatologische Toxizitäten

CTCAE[a] Grad	XALKORI-Behandlung
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin ≤ Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250 mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200 mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird[b,c]
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[d]
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosis[b,c]
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch
Bradykardie Grad 2, 3[d,e] Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 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 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 ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis[c] bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher
Bradykardie Grad 4[d,e,f] Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert	Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden 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[c] bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle
Augenerkrankung Grad 4 (Verlust des Sehvermögens)	Therapieunterbrechung, während der Abklärung des Verlusts des Sehvermögens

a. *National Cancer Institute (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. Bei Patienten, die mit 250 mg einmal täglich behandelt wurden oder bei Patienten, deren Dosis auf 250 mg einmal täglich reduziert wurde, während der Evaluierung absetzen.
d. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
e. Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute (bmp).
f. Therapieabbruch bei Wiederauftreten.

Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT
Falls bei Patienten, die mit der empfohlenen Anfangsdosis behandelt werden, eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die XALKORI-Dosis wie in Tabelle 4 gezeigt, reduziert werden.

Die empfohlenen Dosierungsmodifikationen für hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT sind in Tabelle 5 bzw. 6 dargestellt.

Es wird empfohlen, das große Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild, im ersten Monat nach Beginn der Therapie wöchentlich und anschließend mindestens monatlich zu überwachen, mit häufigerer Überwachung bei Auftreten von Abnormalitäten des Grades 3 oder 4, Fieber oder Infektion.

Leberfunktionsstörung
Crizotinib wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Crizotinib mit Vorsicht erfolgen (siehe Tabellen 3 und 6 sowie Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Anpassungen für erwachsene Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC
Basierend auf der Klassifizierung des *National Cancer Institute* (NCI), wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (entweder AST > oberer Normalwert [*Upper Limit of Normal*, ULN] und Gesamtbilirubin ≤ ULN oder beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > ULN aber ≤ 1,5 × ULN) keine Anpassung der Initialdosis empfohlen. Bei Patienten mit mäßig schwerer Leberfunktionsstörung (beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN und ≤ 3 × ULN) wird eine Initialdosis Crizotinib von 200 mg zweimal täglich empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > 3 × ULN) wird eine Initialdosis Crizotinib von 250 mg einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Die Dosisanpassung von Crizotinib nach der Child-Pugh-Klassifizierung wurde nicht in Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht.

Anpassungen für Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT
Anpassungen für Kinder und Jugendliche basieren auf der bei erwachsenen Patienten durchgeführten klinischen Studie (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (entweder AST > ULN und Gesamtbilirubin ≤ ULN oder beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > ULN aber ≤ 1,5 × ULN) wird keine Anpassung der Initialdosis von Crizotinib empfohlen. Die empfohlene Initialdosis von Crizotinib bei Patienten mit mäßig schwerer Leberfunktionsstörung (beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN und ≤ 3 × ULN) ist die erste Dosisreduktion basierend auf der KOF gemäß Tabelle 4. Die empfohlene Initialdosis von Crizotinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > 3 × ULN) ist die zweite Dosisreduktion basierend auf der KOF gemäß Tabelle 4.

Nierenfunktionsstörung
Anpassungen für erwachsene Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC
Bei Patienten mit leichter (60 ≤ Kreatinin-Clearance [CL_{cr}] < 90 ml/min) oder mäßiger (30 ≤ CL_{cr} < 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 (CL_{cr} < 30 ml/min) erhöht sein. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, sollten auf eine orale Gabe einmal täglich 250 mg als Initialdosis eingestellt werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Ver-

Tabelle 4: Kinder und Jugendliche: Empfohlene XALKORI-Dosisreduktionen

Körperoberfläche (KOF)	Erste Dosisreduktion		Zweite Dosisreduktion	
	Dosis	Gesamt-tagesdosis	Dosis	Gesamt-tagesdosis
0,60 – 0,80 m^2	250 mg einmal täglich	250 mg	dauerhaft absetzen	
0,81 – 1,16 m^2	200 mg zweimal täglich	400 mg	250 mg einmal täglich*	250 mg
1,17 – 1,51 m^2	250 mg zweimal täglich	500 mg	200 mg zweimal täglich*	400 mg
≥ 1,52 m^2	400 mg zweimal täglich	800 mg	250 mg zweimal täglich*	500 mg

* Dauerhaft absetzen bei Patienten, die Crizotinib nach 2 Dosisreduktionen nicht vertragen.

Tabelle 5: Kinder und Jugendliche: XALKORI Dosierungsmodifikation bei hämatologischen Nebenwirkungen

CTCAE[a] Grad	XALKORI-Dosierung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	
Neutrophilenzahl erniedrigt Grad 4	Erstes Auftreten: Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung. Zweites Auftreten: • Dauerhaft absetzen bei Wiederauftreten mit Komplikation durch febrile Neutropenie oder Infektion. • Bei unkomplizierter Neutropenie Grad 4 entweder dauerhaft absetzen oder absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung.[b]
Thrombozytenzahl	
Thrombozytenzahl erniedrigt Grad 3 (mit gleichzeitiger Blutung)	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit der gleichen Dosierung.
Thrombozytenzahl erniedrigt Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung. Dauerhaft absetzen bei Wiederauftreten.
Anämie	
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit der gleichen Dosierung.
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung. Dauerhaft absetzen bei Wiederauftreten.

a. Grad basierend auf *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE),* Version 4.0.
b. Dauerhaft absetzen bei Patienten, die XALKORI nach 2 Dosisreduktionen nicht vertragen, es sei denn, in Tabelle 4 ist etwas anderes angegeben.

träglichkeit kann die Dosis, nach mindestens 4-wöchiger Behandlung, auf zweimal täglich 200 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anpassungen für Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT
Anpassungen für Kinder und Jugendliche basieren auf den Angaben für erwachsene Patienten (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter ($60 \leq CL_{cr} < 90$ ml/min) oder mäßiger ($30 \leq CL_{cr} < 60$ ml/min) Nierenfunktionsstörung, berechnet mit der Schwartz-Formel, ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Die empfohlene Initialdosis von Crizotinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{cr} < 30$ ml/min), die keine Dialyse benötigen, ist die zweite Dosisreduktion basierend auf der KOF gemäß Tabelle 4. Die Dosis kann nach mindestens 4-wöchiger Behandlung auf die erste Dosisreduktion basierend auf der KOF gemäß Tabelle 4 und der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erhöht werden.

Ältere Patienten
Es ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC wurden nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizotinib wurde beim rezidivierten oder refraktären systemischen ALK-positiven ALCL bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren oder beim inoperablen, rezidivierten oder refraktären ALK-positiven IMT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren untersucht. Es liegen keine Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit einer Behandlung mit Crizotinib bei Kindern mit ALK-positivem ALCL im Alter unter 3 Jahren oder ALK-positivem IMT bei Kindern im Alter unter 2 Jahren vor. Kinder und Jugendliche sollten vor der Verschreibung von Crizotinib auf ihre Fähigkeit, intakte Kapseln zu schlucken, untersucht werden. Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren), die intakte Kapseln schlucken können, können mit Crizotinib behandelt werden.

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 Nahrung eingenommen werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft sollten 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).

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient oder die Betreuungsperson dies 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.

Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT
Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT wird die Anwendung von Antiemetika vor und während der Behandlung mit Crizotinib empfohlen. Standard-Antiemetika und -Antidiarrhoika werden zur Behandlung gastrointestinaler Toxizitäten empfohlen. Unterstützende Maßnahmen wie intravenöse oder orale Flüssigkeitszufuhr, Elektrolytersatz und Ernährungsunterstützung werden je nach klinischer Indikation empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des ALK- und ROS1-Status

Bei der Bestimmung entweder des ALK-Status oder des ROS1-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 (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang bei erwachsenen Patienten) wurde bei Patienten berichtet, die in klinischen Studien Crizotinib erhielten (siehe Abschnitt 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, häufiger bei Grad-2, -3- oder -4-Erhöhun-

Tabelle 6: Kinder und Jugendliche: XALKORI Dosierungsmodifikation bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

CTCAE[a] Grad	XALKORI-Dosierung
ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 mit Gesamtbilirubin Grad ≤ 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung
ALT- oder AST-Erhöhung Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Erhöhung Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Dauerhaft absetzen
Arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis jeglichen Grades	Dauerhaft absetzen
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder QTc unter 481 ms, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung
Grad-4-QTc-Verlängerung	Dauerhaft absetzen
Bradykardie Grad 2, 3[b] Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert	Absetzen bis zur Erholung auf einen Ruhepuls entsprechend dem Patientenalter (basierend auf der 2,5. Perzentile gemäß altersspezifischer Norm) wie folgt: • 1 bis < 2 Jahre: 91 Schläge pro Minute oder darüber • 2 bis 3 Jahre: 82 Schläge pro Minute oder darüber • 4 bis 5 Jahre: 72 Schläge pro Minute oder darüber • 6 bis 8 Jahre: 64 Schläge pro Minute oder darüber • > 8 Jahre: 60 Schläge pro Minute oder darüber
Bradykardie Grad 4[b,c] Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert	Dauerhaft absetzen, falls keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert werden. Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert und abgesetzt oder ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Behandlung mit der zweiten in Tabelle 4[c] angegebenen Dosisreduktion bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder die für die Behandlung von symptomatischer oder schwerwiegender, medizinisch bedeutsamer Bradykardie angegebenen Herzfrequenzkriterien, mit häufiger Kontrolle
Übelkeit Grad 3 Unzureichende orale Aufnahme für mehr als 3 Tage, medizinische Intervention indiziert	Grad 3 (trotz maximaler medikamentöser Therapie): Absetzen bis zur Erholung, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung[d]
Erbrechen Grad 3, 4 Mehr als 6 Episoden in 24 Stunden für mehr als 3 Tage, medizinische Intervention erforderlich, d. h. Ernährung über Magensonde oder Hospitalisierung; lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert	Grad 3 oder 4 (trotz maximaler medikamentöser Therapie): Absetzen bis zur Erholung, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung[d]
Diarrhö Grad 3, 4 Anstieg um 7 oder mehr Stuhlgänge im Vergleich zum Ausgangswert, Inkontinenz, Hospitalisierung indiziert; lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert	Grad 3 oder 4 (trotz maximaler medikamentöser Therapie): Absetzen bis zur Erholung, dann Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung[d]
Augenerkrankung Grad 1 (leichte Symptome), 2 (mittelschwere Symptome mit Beeinträchtigung altersentsprechender Alltagsaktivitäten)	Grad 1 oder 2: Überwachung der Symptome und Meldung etwaiger Symptome an einen Augenarzt; bei Augenerkrankungen Grad 2 Dosisreduktion in Betracht ziehen
Augenerkrankung Grad 3, 4 (Verlust des Sehvermögens, deutliche Verringerung des Sehvermögens)	Grad 3 oder 4: Therapieunterbrechung während der Abklärung eines schweren Verlusts des Sehvermögens. Dauerhaft absetzen, falls bei entsprechender Abklärung keine andere Ursache gefunden wird

a. Grad basierend auf *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE),* Version 4.0.
b. Ruhepuls unterhalb der 2,5. Perzentile gemäß altersspezifischer Norm.
c. Dauerhaft absetzen bei Wiederauftreten.
d. Dauerhaft absetzen bei Patienten, die Crizotinib nach 2 Dosisreduktionen nicht vertragen, es sei denn, in Tabelle 4 ist etwas anderes angegeben.

gen. Zu Patienten mit Transaminasenanstieg, siehe Abschnitt 4.2.

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (*Interstitial Lung Disease*, ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten auftreten, die mit Crizotinib behandelt werden. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Bei Verdacht einer ILD/ Pneumonitis sollte die Crizotinib-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 Crizotinib 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 Crizotinib behandelt wurden, eine QTc-Verlängerung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2), 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. Crizotinib sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem ist die regelmäßige Überwachung der Elektrokardiogramme (EKG), der Elektrolyte sowie der Nierenfunktion erforderlich. Wenn Crizotinib eingesetzt wird, sollten so kurz wie möglich vor der Verabreichung der 1. 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

Bradykardien jeglicher Ursachen wurden im Rahmen klinischer Studien bei 13 % der mit Crizotinib behandelten erwachsenen Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC und bei 17 % der mit Crizotinib behandelten Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT berichtet. Symptomatische Bradykardien (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) können bei Patienten, die Crizotinib erhalten, auftreten. Die vollständige Auswirkung 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 die Abschnitte zu Dosismodifikation und Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Herzinsuffizienz

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

Patienten mit oder ohne vorbestehenden 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 bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC wurden Neutropenien der Grade 3 oder 4 sehr häufig gemeldet (12 %). In klinischen Studien mit Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT wurden Neutropenien der Grade 3 oder 4 sehr häufig gemeldet (68 %). Leukopenien der Grade 3 oder 4 wurden häufig (3 %) bei Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC und sehr häufig (24 %) bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei weniger als 0,5 % der erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC wurde in klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie festgestellt. Bei Kindern und Jugendlichen mit entweder ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT wurde eine febrile Neutropenie häufig festgestellt, d. h. bei einem Patienten (2,4 %). 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 Crizotinib 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 und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen rasch einen Arzt zu konsultieren.

Auswirkungen auf die Nieren

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden bei Patienten erhöhte Kreatininwerte und eine verminderte Kreatinin-Clearance festgestellt. Bei Patienten wurde in klinischen Studien und während der Beobachtung nach Markteinführung Nierenversagen und akutes Nierenversagen unter Crizotinib Behandlung gemeldet. Fälle mit tödlichem Verlauf, erforderlicher Hämodialyse sowie Fälle mit Hyperkaliämie 4. Grades wurden bei erwachsenen Patienten ebenfalls beobachtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion bei Basisuntersuchung und während der Behandlung mit Crizotinib wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren oder Nierenfunktionsstörungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).

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

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC (n = 1.722) in 4 Fällen (0,2 %) Gesichtsfelddefekte 4. Grades mit Verlust des Sehvermögens berichtet. Als mögliche Gründe für einen Verlust des Sehvermögens wurden Optikusatrophie oder Erkrankungen des Sehnervs genannt.

In klinischen Studien mit Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen mit entweder ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT kam es bei 25 von 41 Kindern und Jugendlichen (61 %) zu Sehstörungen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Kindern und Jugendlichen mit ALCL oder IMT sollten vor dem Beginn der Behandlung mit Crizotinib ophthalmologische Basisuntersuchungen durchgeführt werden. Eine ophthalmologische Nachuntersuchung, einschließlich einer Untersuchung der Netzhaut, innerhalb von 1 Monat nach Beginn der Behandlung mit Crizotinib und danach alle 3 Monate sowie bei Auftreten neuer visueller Symptome jeglicher Art werden empfohlen. Angehörige des Gesundheitsberufe sollten Patienten und Betreuungspersonen über Symptome in Bezug auf eine Augentoxizität und das potenzielle Risiko eines Verlusts des Sehvermögens informieren. Bei Sehstörungen des Grades 2 sollten die Symptome überwacht und einem Augenarzt gemeldet werden, wobei eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden sollte. Die Behandlung mit Crizotinib sollte bei Verdacht auf Augenerkrankungen des Grades 3 oder 4 bis zur Abklärung abgesetzt werden, und Crizotinib sollte bei schwerem Verlust des Sehvermögens 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden, sofern keine andere Ursache identifiziert wird (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 6).

Bei jedem Patienten mit neu auftretenden schweren Sehbehinderungen (bestkorrigierte Sehschärfe von weniger als 6/60 bei einem oder beiden Augen) sollte die Crizotinib-Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Es sollte eine ophthalmologische Abklärung bestehend aus bestkorrigierter Sehschärfe, Netzhautfotografien, Gesichtsfeldern, optischer Kohärenztomographie (OCT) und anderer Beurteilungsmethoden, die beim Neuauftreten von Verlust des Sehvermögungs und anderen visuellen Symptomen, sofern klinisch gerechtfertigt, indiziert sind, durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Für die Einschätzung der Risiken der Fortsetzung der Crizotinib-Therapie bei Patienten, die Symptome in Bezug auf das Sehvermögen oder Sehbehinderungen entwickeln, liegen unzureichende Informationen vor. Die Entscheidung, die Crizotinib-Therapie fortzusetzen, sollte sich am Nutzen im Vergleich zu den Risiken für den Patienten orientieren.

Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Abschnitt 4.8).

Photosensitivität

Bei Patienten, die mit XALKORI behandelt wurden, wurde über Photosensitivität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Einnahme von XALKORI eine längere Sonnenexposition zu vermeiden und bei Aufenthalt im Freien Schutzmaßnahmen zu ergreifen (z. B. Verwendung von Schutzkleidung und/ oder Sonnenschutzmitteln).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder mit starken und mäßig starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bra-

dykardisierenden 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).

Lebensmittelwechselwirkungen

Grapefruit oder Grapefruitsaft sollten während der Behandlung mit Crizotinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie, einschließlich Plattenepithelkarzinom, liegen nur begrenzte Informationen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Natrium in der Nahrung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200-mg- oder 250-mg-Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Kinder und Jugendliche

Gastrointestinale Toxizität

Crizotinib kann bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT schwere gastrointestinale Toxizitäten verursachen. Bei Kindern und Jugendlichen mit entweder ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT traten Erbechen und Diarrhö bei 95 % bzw. 85 % der Patienten auf.

Es wird empfohlen, vor und während der Behandlung mit Crizotinib Antiemetika anzuwenden, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Zur Behandlung gastrointestinaler Toxizitäten werden Standard-Antiemetika und -Antidiarrhoika empfohlen. Wenn bei Kindern und Jugendlichen trotz maximaler medikamentöser Therapie länger als 3 Tage andauernde Übelkeit des Grades 3 oder Durchfall oder Erbrechen des Grades 3 oder 4 auftreten, wird empfohlen, die Behandlung mit Crizotinib so lange zu unterbrechen, bis die Symptome abgeklungen sind, und die Behandlung mit Crizotinib anschließend mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufzunehmen. Unterstützende Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr, Elektrolytersatz und Ernährungsunterstützung werden je nach klinischer Indikation empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Bei gleichzeitiger Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren wird eine Erhöhung der Crizotinib-Plasmakonzentration erwartet. 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 die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich (AUC_{inf}) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) für Crizotinib etwa das 3,2-Fache bzw. 1,4-Fache der Werte betrugen, die bei alleiniger Gabe von Crizotinib beobachtet werden.

Eine gleichzeitige Anwendung wiederholter Dosen Crizotinib (250 mg einmal täglich) mit wiederholten Dosen Itraconazol (200 mg einmal täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu Erhöhungen der AUC_{tau} und C_{max} für Crizotinib im *Steady State*, die bei etwa dem 1,6-Fachen bzw. dem 1,3-Fachen der AUC_{tau} und C_{max} von Crizotinib alleine lagen.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (einschließlich unter anderem Atazanavir, Ritonavir, Cobicistat, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin) sollte deshalb vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten übersteigt das Risiko. In diesem Fall sollten die Patienten engmaschig auf mögliche unerwünschte Ereignisse unter Crizotinib überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Simulationen Physiologie-basierter Pharmakokinetik (PBPK) sagten einen 17%igen Anstieg der Crizotinib *Steady-State*-AUC vorher, nach der Behandlung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor, Diltiazem oder Verapamil. Deshalb ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Crizotinib mit moderaten CYP3A-Inhibitoren Vorsicht geboten.

Grapefruit oder Grapefruitsaft können ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen und sollten vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Anwendung wiederholter Dosen Crizotinib (250 mg zweimal täglich) mit wiederholten Dosen Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP3A4-Induktor, führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Crizotinib zu einer Abnahme der AUC_{tau} und C_{max} für Crizotinib im *Steady State* um 84 % bzw. 79 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der Einfluss mäßig starker Induktoren wie u. a. Efavirenz oder Rifabutin wurde nicht eindeutig nachgewiesen. Daher sollte deren Kombination mit Crizotinib ebenfalls vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 einer höheren Löslichkeit führt. Die Gabe einer 250-mg-Einzeldosis Crizotinib im Anschluss an eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Esomeprazol einmal 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, H2-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_{inf} 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 engmaschige klinische Überwachung erfolgen.

In-vitro-Studien zeigten, dass Crizotinib ein CYP2B6-Inhibitor ist. Crizotinib hat daher möglicherweise das Potenzial, 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 zur 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 Inhibitor der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 und UGT2B7 ist. Deswegen besteht die Möglichkeit, dass Crizotinib die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln erhöht, die vorwiegend von UGT1A1 (z. B. Raltegravir, Irinotecan) oder UGT2B7 (z. B. 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 engmaschige klinische Überwachung empfohlen, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

In vitro ist Crizotinib ein OCT1- und OCT2-Inhibitor. Crizotinib hat daher möglicherweise das Potenzial, 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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

XALKORI hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren oder Bedienen von Maschinen wird zu Vorsicht geraten, da bei 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 bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Daten der XALKORI-Exposition von 1 669 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an 2 randomisierten Phase-3-Studien (Studien 1007 und 1014) und 2 einarmigen Studien (Studien 1001 und 1005) teilnahmen, sowie 53 Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an der einarmigen Studie 1001 teilnahmen, insgesamt also 1 722 Patienten (siehe Abschnitt 5.1). Diese Patienten erhielten eine kontinuierliche orale Initialdosis von 250 mg zweimal täglich. In der Studie 1014 betrug die mediane Behandlungsdauer bei Patienten im Crizotinib-Arm (n = 171) 47 Wochen; die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten, die aus dem Chemotherapie-Arm zu Crizotinib wechselten (n = 109), 23 Wochen. In der Studie 1007 betrug die mediane Behandlungsdauer bei Patienten im Crizotinib-Arm (n = 172) 48 Wochen. Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC in den Studien 1001 (n = 154) und 1005 (n = 1 063) betrug die mediane Behandlungsdauer 57 bzw. 45 Wochen. Für die Patienten mit ROS1-positivem NSCLC in Studie 1001 (n = 53) betrug die mediane Behandlungsdauer 101 Wochen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei 1 722 Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC waren Hepatotoxizität, ILD/ Pneumonitis, Neutropenie und QT-Intervall-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC waren Sehstörungen, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Ödeme, Obstipation, Transaminasenerhöhung, Müdigkeit, verminderter Appetit, Schwindel und Neuropathie.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 3 %, Häufigkeit jeglicher Ursachen), die mit der Unterbrechung der Gabe des Arzneimittels verbunden waren, waren Neutropenie (11 %), Transaminasenerhöhung (7 %), Erbrechen (5 %) und Übelkeit (4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 3 %, Häufigkeit jeglicher Ursachen), die mit Dosisreduktionen verbunden waren, waren Transaminasenerhöhung (4 %) und Neutropenie (3 %). Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die mit einem dauerhaften Therapieabbruch verbunden waren, traten bei 302 (18 %) Patienten auf, wobei die häufigsten (≥ 1 %) ILD (1 %) und Transaminasenerhöhungen (1 %) waren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 7 werden Nebenwirkungen aufgelistet, die bei 1 722 Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC auftraten, die Crizotinib in 2 randomisierten Phase-3-Studien (1007 und 1014) und 2 einarmigen klinischen Studien (1001 und 1005) erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Die in Tabelle 7 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien geordnet, wobei die Häufigkeitskategorien entsprechend der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Kindern und Jugendlichen

Die Population für die Sicherheitsanalyse aus 110 Kindern und Jugendlichen mit allen Tumorarten (im Alter von 1 bis < 18 Jah-

Tabelle 7: In klinischen Studien mit Crizotinib (n = 1 722) berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie[a] (22 %) Anämie[b] (15 %) Leukopenie[c] (15 %)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit (30 %)	Hypophosphatämie (6 %)	
Erkrankungen des Nervensystems	Neuropathie[d] (25 %) Dysgeusie (21 %)		
Augenerkrankungen	Sehstörungen[e] (63 %)		

Fortsetzung Tabelle 7 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 7

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Schwindel[f] (26 %) Bradykardie[g] (13 %)	Herzinsuffizienz[h] (1 %) Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (4 %) Synkope (3 %)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Interstitielle Lungenerkrankung[i] (3 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen (51 %) Diarrhö (54 %) Übelkeit (57 %) Obstipation (43 %) Abdominalschmerz[j] (21 %)	Ösophagitis[k] (2 %) Dyspepsie (8 %)	Gastrointestinale Perforation[l] (< 1 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenerhöhung[m] (32 %)	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (7 %)	Leberversagen (< 1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag (13 %)		Photosensitivität (< 1 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenzyste[n] (3 %) Kreatinin im Blut erhöht[o] (8 %)	Akutes Nierenversagen (< 1 %) Nierenversagen (< 1 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem[p] (47 %) Müdigkeit (30 %)		
Untersuchungen		Testosteronspiegel im Blut vermindert[q] (2 %)	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (< 1 %)*

Bezeichnungen von Nebenwirkungen, die sich auf dasselbe medizinische Konzept oder dieselbe Erkrankung beziehen, wurden in Tabelle 7 unter einer Bezeichnung als Nebenwirkung zusammengefasst. Bis zum Datenschnitt tatsächlich in der Studie verwendete Bezeichnungen, die unter der betreffenden Nebenwirkung zusammengefasst wurden, sind im Folgenden in Klammern angegeben.

* Kreatinphosphokinase war kein standardmäßig in den klinischen Studien zu Crizotinib untersuchter Laborwert.

a. Neutropenie (febrile Neutropenie, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt)
b. Anämie (Anämie, Hämoglobin erniedrigt, hypochrome Anämie)
c. Leukopenie (Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt)
d. Neuropathie (Brennen, Dysästhesie, Ameisenlaufen, Gangstörung, Hyperästhesie, Hypoästhesie, erniedrigter Muskeltonus, motorische Funktionsstörung, Muskelatrophie, Muskelschwäche, Neuralgie, Neuritis, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Peroneuslähmung, Polyneuropathie, Gefühlsstörung, brennendes Gefühl auf der Haut)
e. Sehstörungen (Diplopie, Farbsäume, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, visuelles Leuchten, beeinträchtigtes Sehen, visuelle Perseveration, Glaskörpertrübungen)
f. Schwindel (Gleichgewichtsstörung, Schwindel, orthostatischer Schwindel, Präsynkope)
g. Bradykardie (Bradykardie, Herzfrequenz erniedrigt, Sinusbradykardie)
h. Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion verringert, linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenödem). Im Rahmen von klinischen Studien (n = 1.722) 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.
i. Interstitielle Lungenerkrankung (akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Alveolitis, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)
j. Abdominalschmerz (abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, abdominaler Druckschmerz)
k. Ösophagitis (Ösophagitis, ösophageale Ulkuskrankheit)
l. Gastrointestinale Perforation (gastrointestinale Perforation, Darmperforation, Dickdarmperforation)
m. Transaminasenerhöhung (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstest anomal, Transaminasenerhöhung)
n. Nierenzyste (Nierenabszess, Nierenzyste, Nierenzystenblutung, Nierenzysteninfektion)
o. Kreatinin im Blut erhöht (Kreatinin im Blut erhöht, Kreatinin-Clearance der Nieren vermindert)
p. Ödem (Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokale Schwellung, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem)
q. Testosteronspiegel im Blut vermindert (Testosteronspiegel im Blut vermindert, Hypogonadismus, sekundärer Hypogonadismus)

ren), die 41 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen ALK-positiven ALCL oder inoperablem, rezidiviertem oder refraktärem ALK-positiven IMT umfasste, basierte auf Patienten, die Crizotinib in 2 einarmigen Studien erhielten: Studie 0912 (n = 36) und Studie 1013 (n = 5). In Studie 0912 erhielten die Patienten Crizotinib mit einer Initialdosis von 100 mg/m^2, 130 mg/m^2, 165 mg/m^2, 215 mg/m^2, 280 mg/m^2 oder 365 mg/m^2 zweimal täglich. In Studie 1013 wurde Crizotinib in einer Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht. Die Gesamtpopulation bestand aus 25 Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL im Alter von 3 bis < 18 Jahren und 16 Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem IMT im Alter von 2 bis < 18 Jahren. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen in den unterschiedlichen Untergruppen (Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit) vor. Definitive Schlussfolgerungen können deshalb nicht gezogen werden. Die Sicherheitsprofile waren in den Untergruppen Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit einheitlich, obwohl es innerhalb jeder Untergruppe leichte Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen gab. Die am häufigsten in allen Untergruppen (Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit) berichteten Nebenwirkungen (≥ 80 %) waren erhöhte Transaminasen, Erbrechen, Neutropenie, Übelkeit, Diarrhö und Leukopenie. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (90 %) war Neutropenie.

Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Kindern und Jugendlichen mit allen Tumorarten 2,8 Monate. 11 Patienten (10 %) brachen die Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung endgültig ab. Bei 47 Patienten (43 %) bzw. 15 Patienten (14 %) wurde die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert. Die häufigsten Nebenwirkungen (> 60 %) waren erhöhte Transaminasen, Erbrechen, Neutropenie, Übelkeit, Diarrhö und Leukopenie. Die häufigste Nebenwirkung des Grades 3 oder 4 (≥ 40 %) war Neutropenie.

Die mediane Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL betrug 5,1 Monate. 1 Patient (4 %) brach die Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung endgültig ab. 11 von 25 Patienten (44 %) mit ALK-positivem ALCL brachen die Behandlung mit Crizotinib aufgrund einer nachfolgenden hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) endgültig ab. Bei 17 Patienten (68 %) wurde die Behandlung unterbrochen, und bei 4 Patienten (16 %) wurde die Dosis reduziert. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 80 %) waren Durchfall, Erbrechen, erhöhte Transaminasen, Neutropenie, Leukopenie und Übelkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 (≥ 40 %) waren Neutropenie, Leukopenie und Lymphopenie.

Die mediane Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem IMT betrug 21,8 Monate. 4 Patienten (25 %) brachen die Therapie aufgrund einer Nebenwirkung endgültig ab. Bei 12 Patienten (75 %) wurde die Behandlung unter-

brochen, und bei 4 Patienten (25 %) wurde die Dosis reduziert. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 80 %) waren Neutropenie, Übelkeit und Erbrechen. Die häufigste Nebenwirkung des Grades 3 oder 4 (≥ 40 %) war Neutropenie.

Das Sicherheitsprofil von Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT entsprach im Allgemeinen demjenigen, das zuvor bei Erwachsenen mit ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC festgestellt worden war, mit einigen Abweichungen in der Häufigkeit. Neutropenie, Leukopenie und Diarrhö als Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 wurden bei Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT häufiger berichtet (Unterschied von ≥ 10 %) als bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC. Das Alter, die Komorbiditäten und die zugrunde liegenden Erkrankungen sind in diesen zwei Populationen unterschiedlich, was die unterschiedliche Häufigkeit erklären könnte.

Die in Tabelle 8 aufgeführten Nebenwirkungen für Kinder und Jugendliche mit allen Tumorarten sind nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien geordnet, wobei die Häufigkeitskategorien entsprechend der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

Obwohl nicht alle bei der erwachsenen Population festgestellten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, sollten die gleichen Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten auftreten, auch bei Kindern und Jugendlichen in Betracht gezogen werden. Die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für erwachsene Patienten sollten auch für Kinder und Jugendliche gelten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatotoxizität

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

Erwachsene Patienten mit NSCLC

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität mit tödlichem Ausgang trat bei 0,1 % der 1 722 erwachsenen Patienten mit NSCLC auf, die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden. Ein gleichzeitiger Anstieg von ALT und/ oder AST > 3 × ULN und Gesamtbilirubin > 2 × ULN ohne signifikante Erhöhung der alkalischen Phosphatase (≤ 2 × ULN) wurde bei weniger als 1 % der Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, beobachtet.

Grad-3- und -4-Erhöhungen der ALT oder AST wurden bei jeweils 187 (11 %) und 95 (6 %) der erwachsenen Patienten beobachtet. Bei 17 (1 %) der Patienten musste die Therapie aufgrund von Transaminasenerhöhungen abgebrochen werden, was einen Anhaltspunkt dafür darstellt, dass diese Ereignisse in der Regel mittels Dosisanpassungen, wie in der Tabelle 3 definiert (siehe Abschnitt 4.2), beherrscht werden konnten. In der randomisierten Phase-3-Studie 1014 wurden Grad-3- und -4-Erhöhungen von ALT oder AST bei 15 % und 8 % der Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, gegenüber 2 % und 1 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, beobachtet. In der randomisierten Phase-3-Studie 1007 wurden Grad-3- und -4-Erhöhungen von ALT oder AST bei 18 % und 9 % der Patienten, die Crizotinib erhielten, sowie 5 % und < 1 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, beobachtet.

Transaminasenerhöhungen 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 Studien mit Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC 23 Tage. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 3 oder 4 betrug 43 Tage.

Tabelle 8: Bei Kindern und Jugendlichen berichtete Nebenwirkungen (n = 110)

	Alle Tumorarten (n = 110)	
Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie[a] (71 %) Leukopenie[b] (63 %) Anämie[c] (52 %) Thrombozytopenie[d] (21 %)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie (30 %) Verminderter Appetit (39 %)	
Erkrankungen des Nervensystems	Neuropathie[e] (26 %) Dysgeusie (10 %)	
Augenerkrankungen	Sehstörungen[f] (44 %)	
Herzerkrankungen	Bradykardie[g] (14 %) Schwindel (16 %)	Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen (77 %) Diarrhö (69 %) Übelkeit (71 %) Obstipation (31 %) Dyspepsie (10 %) Abdominalschmerz[h] (43 %)	Ösophagitis (4 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenerhöhung[i] (87 %) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (19 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag (3 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin im Blut erhöht (45 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem[j] (20 %) Müdigkeit (46 %)	

Datenschnitt: 03 September 2019

Bezeichnungen von Nebenwirkungen, die sich auf dasselbe medizinische Konzept oder dieselbe Erkrankung beziehen, wurden in Tabelle 8 unter einer Bezeichnung als Nebenwirkung zusammengefasst. Bis zum Datenschnitt tatsächlich in der Studie gemeldete Bezeichnungen, die unter der betreffenden Nebenwirkung zusammengefasst wurden, sind im Folgenden in Klammern angegeben.

a. Neutropenie (febrile Neutropenie, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt)
b. Leukopenie (Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt)
c. Anämie (Anämie, makrozytäre Anämie, megaloblastäre Anämie, Hämoglobin, Hämoglobin erniedrigt, hyperchrome Anämie, hypochrome Anämie, hypoplastische Anämie, mikrozytäre Anämie, normochrome normozytäre Anämie)
d. Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie)
e. Neuropathie (Brennen, Gangstörung, Muskelschwäche, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie)
f. Sehstörungen (Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, beeinträchtigtes Sehen, Glaskörpertrübungen)
g. Bradykardie (Bradykardie, Sinusbradykardie)
h. Abdominalschmerz (abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, abdominaler Druckschmerz)
i. Transaminasenerhöhung (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht)
j. Ödem (Gesichtsödem, lokalisiertes Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem)

Transaminasenerhöhungen der Grade 3 und 4 waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Arzneimittelgabe reversibel. In Studien mit Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC (n = 1 722) mussten bei 76 Patienten (4 %) aufgrund der Transaminasenerhöhungen Dosisreduktionen vorgenommen werden. Bei 17 (1 %) der Patienten war jedoch ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten, die mit Crizotinib behandelt wurden, kam es bei jeweils 70 % bzw. 75 % der Patienten zu AST- bzw. ALT-Erhöhungen. Erhöhungen des Grades 3 und 4 traten bei jeweils 7 % bzw. 6 % der Patienten auf.

Gastrointestinale Wirkungen
Die unterstützende Behandlung sollte die Anwendung von Antiemetika umfassen. Weitere unterstützende Maßnahmen für Kinder und Jugendliche, siehe Abschnitt 4.4.

Erwachsene Patienten mit NSCLC
Übelkeit (57 %), Diarrhö (54 %), Erbrechen (51 %) und Obstipation (43 %) waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen jeglicher Ursachen bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte bis mittelschwere Ereignisse. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen betrug 3 Tage. Die Häufigkeit dieser Ereignisse nahm nach 3 Wochen Behandlung ab. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Diarrhö und Obstipation betrug 13 bzw. 17 Tage. Teil der unterstützenden Behandlung bei Diarrhö und Obstipation sollte die Gabe der üblichen Antidiarrhoika bzw. Laxanzien sein.

In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von Crizotinib nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem Verlauf berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien waren Erbrechen (77 %), Diarrhö (69 %), Übelkeit (71 %), Abdominalschmerz (43 %) und Obstipation (31 %) bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten, die mit Crizotinib behandelt wurden, die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen jeglicher Ursache. Bei Patienten mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT, die mit Crizotinib behandelt wurden, waren Erbrechen (95 %), Diarrhö (85 %), Übelkeit (83 %), Abdominalschmerz (54 %) und Obstipation (34 %) die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen jeglicher Ursache (siehe Abschnitt 4.4). Crizotinib kann bei Kindern und Jugendlichen mit ALCL oder IMT schwere gastrointestinale Toxizitäten verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

QT-Intervall-Verlängerung
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 Elektrolytstörungen, Dehydration und Bradykardie das Risiko einer QTc-Verlängerung erhöhen, daher wird bei Patienten mit einer GI-Toxizität eine regelmäßige Kontrolle des EKGs und der Elektrolytlevel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene Patienten mit NSCLC
In Studien bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde ein QTcF (korrigiertes QT mittels Fridericia-Methode) ≥ 500 ms bei 34 (2,1 %) von 1 619 Patienten mit mindestens 1 EKG-Ableitung nach der Baseline aufgezeichnet, und eine maximale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert des QTcF ≥ 60 ms wurde bei 79 (5,0 %) von 1 585 Patienten mit 1 EKG-Ableitung bei der Baseline und mindestens 1 EKG-Ableitung nach der Baseline beobachtet. Bei 27 (1,6 %) von 1 722 Patienten wurde 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 bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.2), bei der verblindete manuelle EKG-Messungen eingesetzt wurden, hatten 11 (21 %) Patienten einen Anstieg des QTcF von ≥ 30 bis < 60 ms und 1 Patient (2 %) hatte einen Anstieg des QTcF von ≥ 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert. Keiner der Patienten hatte ein maximales QTcF ≥ 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 auftrat. 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.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Crizotinib bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten wurde bei 4 % der Patienten ein verlängertes QT im Elektrokardiogramm berichtet.

Bradykardie
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 zu Dosismodifikation und Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Erwachsene Patienten mit NSCLC
In Studien mit Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurden bei 219 (13 %) von 1 722 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, Bradykardien jeglicher Ursachen festgestellt. Die meisten Ereignisse verliefen mild. Insgesamt 259 (16 %) von 1 666 Patienten mit mindestens 1 Messung der Vitalzeichen nach der Baseline hatten eine Herzfrequenz < 50 bpm.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Crizotinib bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten wurden bei 14 % der Patienten Bradykardien jeglicher Ursachen berichtet, einschließlich Bradykardie Grad 3 bei 1 % der Patienten.

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis
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).

Erwachsene Patienten mit NSCLC
Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle von ILD/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, auftreten. In Studien bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC (n = 1 722) hatten 50 (3 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine ILD jeglicher Ursache jeglichen Grades, einschließlich 18 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 8 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Gemäß der Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee,* IRC) der Patienten mit ALK-positivem NSCLC (n = 1 669) hatten 20 (1,2 %) Patienten eine ILD/ Pneumonitis, einschließlich 10 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auf.

Kinder und Jugendliche
ILD/ Pneumonitis wurde in klinischen Studien mit Crizotinib bei Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten bei 1 Patienten (1 %) berichtet. Es handelte sich um eine Pneumonitis des Grades 1.

Wirkungen auf das Sehvermögen
Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verschlimmern. Bei Kindern und Jugendlichen wird eine ophthalmologische Basisuntersuchung vor Beginn der Behandlung sowie weitere Untersuchungen nach dem Beginn der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Erwachsene Patienten mit NSCLC
In klinischen Studien von Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1 722) wurden bei 4 Patienten (0,2 %) Gesichtsfelddefekte 4. Grades mit Verlust des Sehvermögens berichtet. Optikusatrophie und Erkrankungen des Sehnervs wurden als mögliche Gründe für den Verlust des Sehvermögens genannt (siehe Abschnitt 4.4).

Sehstörungen jeglicher Ursachen und jeglicher Grade, zumeist visuelle Beeinträchtigungen, Photopsie, verschwommenes Sehen und Glaskörpertrübungen, berichteten 1 084 (63 %) von 1 722 erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Von den 1 084 Patienten mit Sehstörungen hatten 95 % Ereignisse, die mild

verliefen. Bei 7 (0,4 %) Patienten war eine vorübergehende Therapieunterbrechung notwendig und bei 2 (0,1 %) Patienten war aufgrund von Sehstörungen eine Dosisreduktion erforderlich. Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung aufgrund von Sehstörungen war bei keinem der 1 722 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, erforderlich.

Basierend auf dem *Visual Symptom Assessment Questionnaire* (VSAQ-ALK) berichteten erwachsene Patienten, die in Studie 1007 und in Studie 1014 mit Crizotinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, eine höhere Inzidenz von Sehstörungen. Die Sehstörungen traten im Allgemeinen erstmalig in der 1. Woche der Anwendung des Arzneimittels auf. Die meisten Patienten im Crizotinib-Arm der randomisierten Phase-3-Studien 1007 und 1014 (> 50 %) berichteten Sehstörungen, die gemäß VSAQ-ALK 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 erwachsenen 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 der 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.

Bei erwachsenen Patienten mit neu auftretendem Verlust des Sehvermögens 4. Grades sollte die Crizotinib-Therapie abgebrochen und eine ophthalmologische Abklärung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Crizotinib bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten wurden bei 48 Patienten (44 %) Sehstörungen berichtet. Die häufigsten visuellen Symptome waren verschwommenes Sehen (20 %) und beeinträchtigtes Sehen (11 %).

In klinischen Studien mit Crizotinib bei 41 Kindern und Jugendlichen mit ALK-positivem ALCL oder ALK-positivem IMT wurden bei 25 Patienten (61 %) Sehstörungen berichtet. Von den Kindern und Jugendlichen, bei denen Sehstörungen auftraten, hatte ein Patient mit IMT eine myope Erkrankung des Sehnervs des Grades 3, die bei Studienbeginn als Grad 1 vorlag. Die häufigsten visuellen Symptome waren verschwommenes Sehen (24 %), beeinträchtigtes Sehen (20 %), Photopsie (17 %) und Glaskörpertrübungen (15 %), die alle als Grad 1 oder 2 vorlagen.

Wirkungen auf das Nervensystem
Erwachsene Patienten mit NSCLC
Neuropathien jeglicher Ursachen, wie in Tabelle 7 definiert, berichteten 435 (25 %) von 1 722 erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden. Ebenfalls sehr häufig wurde in diesen Studien über Dysgeusie berichtet, deren Schwere hauptsächlich Grad 1 betrug.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Crizotinib bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten wurden bei jeweils 26 % bzw. 9 % der Patienten Neuropathie bzw. Dysgeusie berichtet.

Nierenzyste
Bei Patienten mit Nierenzysten sollte eine regelmäßige Überwachung mit Bildgebung und Urinanalysen erwogen werden.

Erwachsene Patienten mit NSCLC
Komplexe Nierenzysten jeglicher Ursachen wurden von 52 (3 %) von 1 722 erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, berichtet. Bei einigen Patienten wurde eine lokale zystische Invasion berichtet, die über die Niere hinausging.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Crizotinib bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten wurden keine Nierenzysten berichtet.

Neutropenie und Leukopenie
Wenn klinisch indiziert, sollten 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.

Erwachsene Patienten mit NSCLC
In Studien bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1 722) wurde Neutropenie der Grade 3 oder 4 bei 212 (12 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, beobachtet. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Neutropenien jeglichen Grades lag bei 89 Tagen. Bei 3 % bzw. < 1 % der Patienten war aufgrund der Neutropenie eine Dosisreduktion bzw. ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich. Bei weniger als 0,5 % der Patienten wurde in den klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie berichtet.

In Studien bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1 722) wurde bei 48 (3 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine Leukopenie der Grade 3 oder 4 beobachtet. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Leukopenien jeglichen Grades betrug 85 Tage. Bei < 0,5 % der Patienten war aufgrund von Leukopenien eine Dosisreduktion erforderlich. Bei keinem der Patienten war ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Crizotinib aufgrund von Leukopenien erforderlich.

In klinischen Studien mit Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von 4 % bzw. 13 % beobachtet.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Crizotinib bei 110 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Tumorarten wurde bei 71 % der Patienten eine Neutropenie berichtet, einschließlich einer Neutropenie des Grades 3 oder 4, die bei 58 Patienten (53 %) beobachtet wurde. Bei 4 Patienten (3,6 %) kam es zu einer febrilen Neutropenie. Leukopenie wurde bei 63 % der Patienten berichtet, einschließlich Leukopenie des Grades 3 oder 4, die bei 18 Patienten (16 %) beobachtet wurde.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit dem Arzneimittel 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: L01ED01

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, ROS1 (c-ros) und *Recepteur-d'Origine-Nantais* (RON)-RTK. In biochemischen *Assays* zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK, ROS1 und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten *Assays*. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich *Echinoderm Microtubule-associated Protein-like* 4 [EML4]-ALK und Nukleophosmin [NPM]-ALK), ROS1-Fusionsereignisse oder Amplifikationen des *ALK*- oder *MET*-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die Tumorxenotransplantate 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). Crizotinib zeigte außerdem eine ausgeprägte Antitumoraktivität in Maus-Xenotransplantat-Studien, in denen Tumoren aus einer Reihe von NIH-3T3-Zelllinien gebildet wurden, die wichtige ROS1-Fusionsproteine exprimierten, die in Tumoren beim Menschen nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren war dosisabhängig und korrelierte mit einer Hemmung der ROS1-Phosphorylierung *in vivo*. *In-vitro*-Studien an 2 ALCL-Zelllinien (SU-DHL-1 und Karpas-299, beide mit NPM-ALK) zeigten, dass Crizotinib eine Apoptose induzieren konnte. In Karpas-299-Zellen hemmte Crizotinib bei klinisch erreichbaren Dosen zudem die Proliferation und ALK-vermittelte Signalübertragung. *In-vivo*-Daten aus einem Karpas-299-Modell zeigten eine vollständige Rückbildung des Tumors bei einer Dosis von 100 mg/kg einmal täglich.

Klinische Studien

Nicht vorbehandeltes ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC – randomisierte Phase-3-Studie 1014

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem metastasierten NSCLC, die zuvor keine systemische Behandlung gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, wurden in der globalen, randomisierten, offenen Studie 1014 aufgezeigt.

Die Gesamtpopulation umfasste 343 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, das vor der Randomisierung mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) identifiziert worden war: 172 Patienten wurden in den Crizotinib-Arm randomisiert und 171 Patienten wurden in den Chemotherapie-Arm (Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin; bis zu 6 Behandlungszyklen) randomisiert. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Gesamtpopulation waren: 62 % weiblich, medianes Alter 53 Jahre, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-PS-Ausgangswert 0 oder 1 (95 %), 51 % weiß und 46 % asiatisch, 4 % aktuelle Raucher, 32 % ehemalige Raucher und 64 %, die nie geraucht haben. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: metastasierte Erkrankung bei 98 % der Patienten, histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 92 % der Patienten und Hirnmetastasen bei 27 % der Patienten.

Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes die Crizotinib-Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)-definierten Krankheitsprogression fortsetzen, wenn der Eindruck bestand, dass der Patient daraus weiterhin einen klinischen Nutzen bezog. 65 von 89 (73 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und 11 von 132 (8,3 %) Patienten, die die Chemotherapie erhielten, setzten die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort. 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 (*Independent Radiology Review*, IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln. 144 (84 %) Patienten im Chemotherapie-Arm wurden anschließend mit Crizotinib behandelt.

Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) bestimmten progressionsfreien Überlebenszeit (*Progression-Free Survival*, PFS), dem primären Ziel der Studie. Die positive Auswirkung von Crizotinib auf das PFS zeigte sich in allen Subgruppen der Patienten, definiert anhand der Basischarakteristika, wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS sowie Vorliegen von Hirnmetastasen. Zahlenmäßig verbesserte sich das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, wenngleich diese Verbesserung nicht statistisch signifikant war. Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1014 sind in der Tabelle 9 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) sind in den Abbildungen 1 bzw. 2 dargestellt.

Bei Patienten mit vorbehandelten und bei der Basiserhebung vorliegenden Hirnmetastasen betrug die mediane Zeit bis zur intrakraniellen Progression (*time to intracranial progression*, IC-TTP) 15,7 Monate im Crizotinib-Arm (n = 39) sowie 12,5 Monate im Chemotherapie-Arm (n = 40) (HR = 0,45 [95%-KI: 0,19; 1,07]; einseitiger p-Wert = 0,0315). Bei Patienten ohne Hirnmetastasen bei der Basiserhebung wurde die mediane IC-TTP sowohl im Crizotinib-Arm (n = 132) als auch im Chemotherapie-Arm (n = 131) nicht erreicht (HR = 0,69 [95%-KI: 0,33; 1,45]; einseitiger p-Wert = 0,1617).

Von den Patienten berichtete Symptome und die allgemeine Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und seines Lungenkrebsmoduls (EORTC QLQ-LC13) erfasst. Insgesamt 166 Patienten aus dem Crizotinib-Arm und 163 Patienten aus dem Chemotherapie-Arm haben bei der Basiserhebung und bei mindestens einer weiteren Visite die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13 ausgefüllt. Im Crizotinib-Arm wurde eine signifikant größere Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität im Vergleich zum Chemotherapie-Arm beobachtet (Unterschied in der Veränderung gegenüber den Ausgangswerten insgesamt 13,8; p-Wert < 0,0001).

Die Zeit bis zur Verschlechterung (*Time to Deterioration*, TTD) wurde definiert als das erste Auftreten einer ≥ 10-Punkte-Erhöhung der Ausgangswerte der Symptome Brustschmerzen, Husten und Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib trug zur Symptomverbesserung bei, indem es die Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verlängerte (Median 2,1 Monate im Vergleich zu 0,5 Monaten, HR = 0,59; 95%-KI: 0,45; 0,77; nach Hochberg adjustierter Log-rank zweiseitiger p-Wert = 0,0005).

Vorbehandeltes ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC – randomisierte Phase-3-Studie 1007

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem metastasierten NSCLC, die zuvor eine systemische Behandlung gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, wurden in der globalen, randomisierten, offenen Studie 1007 aufgezeigt.

Die Gesamtpopulation umfasste 347 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, das vor der Randomisierung mittels FISH identifiziert worden war: 173 Patienten wurden in den Crizotinib-Arm randomisiert und 174 Patienten wurden in den Chemotherapie-Arm (entweder Pemetrexed oder Docetaxel) randomisiert. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Gesamtpopulation 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 %, die nie geraucht haben, metastasierte Erkrankung bei 93 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 93 % der Patienten.

Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes die bisherige Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST-definierten Krankheitsprogression fortsetzen, wenn der Eindruck bestand, dass der Patient daraus einen klinischen Nutzen bezog. 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. 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

Tabelle 9: Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1014 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC*

Wirksamkeitsparameter	Crizotinib n = 172	Chemotherapie n = 171
Progressionsfreie Überlebenszeit (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Mediane PFS in Monaten (95%-KI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0[a] (6,8; 8,2)
HR (95%-KI)[b]	0,45 (0,35; 0,60)	
p-Wert[c]	< 0,0001	
Gesamtüberleben[d]		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	NE (45,8; NE)	47,5 (32,2; NE)
HR (95%-KI)[b]	0,76 (0,55; 1,05)	
p-Wert[c]	0,0489	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten[d] % (95%-KI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 18 Monaten[d] % (95%-KI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 48 Monaten[d] % (95%-KI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Objektive Ansprechrate (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])		
Objektive Ansprechrate % (95%-KI)	74 % (67, 81)	45 %[e] (37, 53)
p-Wert[f]	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens		
Monate[g] (95%-KI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; IRR = unabhängige radiologische Untersuchung; n = Anzahl Patienten; NE = nicht erreicht; PFS = progressionsfreies Überleben; ORR = objektive Ansprechrate; OS = Gesamtüberleben.

* PFS, objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens gemäß Datum des Datenschnitts 30. November 2013; OS gemäß Last Patient Last Visit (LPLV) am 30. November 2016 und gemäß medianem Follow-up von ca. 46 Monaten.

a. Das mediane PFS betrug 6,9 Monate (95%-KI: 6,6; 8,3) unter Pemetrexed/ Cisplatin (HR = 0,49; p-Wert < 0,0001 für Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed/ Cisplatin) und 7,0 Monate (95%-KI: 5,9; 8,3) unter Pemetrexed/ Carboplatin (HR = 0,45; p-Wert < 0,0001 für Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed/ Carboplatin).

b. Basierend auf stratifizierter Analyse mittels proportionaler Hazardregression nach Cox.

c. Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test (einseitig).

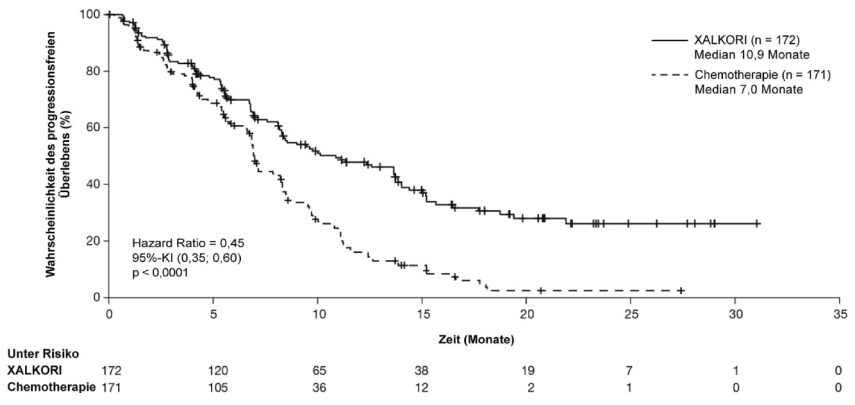
d. Aktualisiert gemäß endgültiger Analyse des Gesamtüberlebens (OS). Gesamtüberleben-(OS)-Analyse wurde nicht hinsichtlich der potenziell verzerrenden Effekte des Therapiewechsels angepasst (144 [84 %] Patienten im Chemotherapie-Arm wurden anschließend mit Crizotinib behandelt).

e. Die objektive Ansprechrate (ORR) lag bei 47 % (95%-KI: 37, 58) unter Pemetrexed/ Cisplatin (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib) und 44 % (95%-KI: 32, 55) unter Pemetrexed/ Carboplatin (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib).

f. Basierend auf dem stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel-Test (zweiseitig).

g. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (basierend auf IRR) je Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1014 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten; p = p-Wert.

(IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln.

Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) bestimmten progressionsfreien Überlebenszeit (PFS), dem primären Ziel der Studie. Die positive Auswirkung von Crizotinib auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) zeigte sich in allen Subgruppen der Patienten, definiert anhand der Basischarakteristika, wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS, Vorliegen von Hirnmetastasen sowie vorausgegangene EGFR-TKI-Therapie.

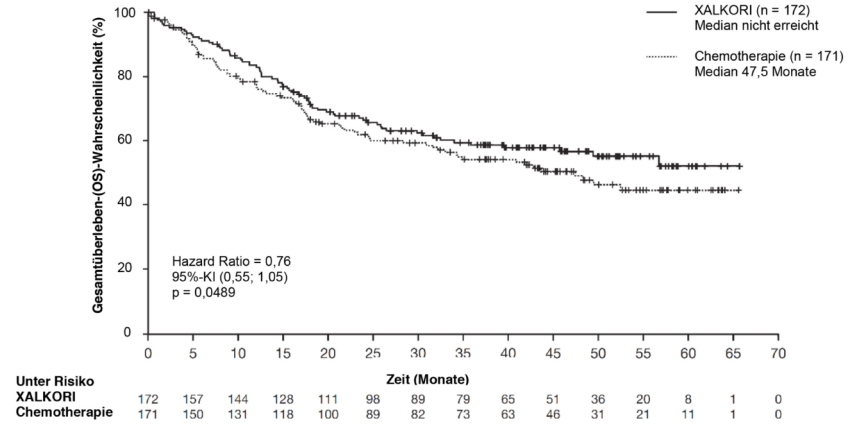
Wirksamkeitsdaten aus der Studie 1007 sind in der Tabelle 10 zusammengefasst, die Kaplan-Meier-Kurven für das progessionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) sind in den Abbildungen 3 bzw. 4 dargestellt.

52 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und 57 Patienten, die die Chemotherapie erhielten, wurden mit vorbehandelten oder nicht vorbehandelten asymptomatischen Hirnmetastasen in die randomisierte Phase-3-Studie 1007 eingeschlossen. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (*Intracranial Disease Control Rate*, IC-DRC) nach 12 Wochen betrug bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, 65 % und bei Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, 46 %.
Von den Patienten berichtete Symptome und die allgemeine Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und seines Lungenkrebsmoduls (EORTC QLQ-LC13) bei der Basiserhebung (Tag 1 Zyklus 1) und an Tag 1 jedes nachfolgenden Therapiezyklus erfasst. 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 4,5 Monate im Vergleich zu 1,4 Monaten) (HR 0,50; 95%-KI: 0,37; 0,66; nach Hochberg adjustierter zweiseitiger Log-rank p-Wert < 0,0001).

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-Wert < 0,05), Husten (Zyklen 2 bis 20; p-Wert < 0,0001), Dyspnoe (Zyklen 2 bis 20; p-Wert < 0,0001), Hämoptose (Zyklen 2 bis 20; p-Wert < 0,05), Schmerzen im Arm oder in der Schulter (Zyklen 2 bis 20; p-Wert < 0,0001), Schmerzen in der Brust (Zyklen 2 bis 20; p-Wert < 0,0001) sowie Schmerzen in anderen Körperteilen (Zyklen 2 bis 20; p-Wert < 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-Wert < 0,05), Dysphagie (Zyklen 5

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben je Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1014 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten; p = p-Wert.

Tabelle 10: Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1007 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC*

Wirksamkeitsparameter	**Crizotinib n = 173**	**Chemotherapie n = 174**
Progressionsfreie Überlebenszeit (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [**IRR**]**)**		
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[a] (2,6; 4,3)
HR (95%-KI)[b]	0,49 (0,37; 0,64)	
p-Wert[c]	< 0,0001	
Gesamtüberleben[d]		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95%-KI)[b]	0,85 (0,66; 1,10)	
p-Wert[c]	0,1145	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten[e] % (95%-KI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr[e] % (95%-KI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Objektive Ansprechrate (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [**IRR**]**)**		
Objektive Ansprechrate % (95%-KI)	65 % (58; 72)	20 %[f] (14; 26)
p-Wert[g]	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens		
Median[e], Monate (95%-KI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; IRR = unabhängige radiologische Untersuchung; n = Anzahl Patienten; PFS = progressionsfreies Überleben; ORR = objektive Ansprechrate; OS = Gesamtüberleben.

* PFS, objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens gemäß Datum des Datenschnitts 30. März 2012; OS gemäß Datum des Datenschnitts 31. August 2015.

a. Die mediane PFS betrug 4,2 Monate (95%-KI: 2,8; 5,7) unter Pemetrexed (HR = 0,59; p-Wert = 0,0004 für Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed) und 2,6 Monate (95%-KI: 1,6; 4,0) unter Docetaxel (HR = 0,30; p-Wert < 0,0001 für Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel).

b. Basierend auf stratifizierter Analyse mittels proportionaler Hazardregression nach Cox.

c. Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test (einseitig).

d. Aktualisiert gemäß endgültiger Analyse des Gesamtüberlebens (OS). Endgültige Gesamtüberleben-(OS)-Analyse wurde nicht hinsichtlich der potenziell verzerrenden Effekte des Therapiewechsels angepasst. (154 [89 %] Patienten wurden anschließend mit Crizotinib behandelt.)

e. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.

f. Die objektiven Ansprechraten (ORR) lagen bei 29 % (95%-KI: 21; 39) unter Pemetrexed (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib) und 7 % (95%-KI: 2 %; 16 %) unter Docetaxel (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib).

g. Basierend auf dem stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel-Test (zweiseitig).

bis 11; p-Wert < 0,05) sowie Mundschmerzen (Zyklen 2 bis 20; p-Wert < 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-Wert < 0,05).

Einarmige Studien beim ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde in 2 multinationalen, einarmigen Studien (Studien 1001 und 1005) 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 der RECIST-Kriterien.

Insgesamt 149 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, einschließlich 125 Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse von PFS und ORR in die Studie 1001 eingeschlossen. Die demographischen und krankheitsspezifischen 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, 72 %, die nie geraucht haben, Metastasen bei 94 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 98 % der Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 42 Wochen.

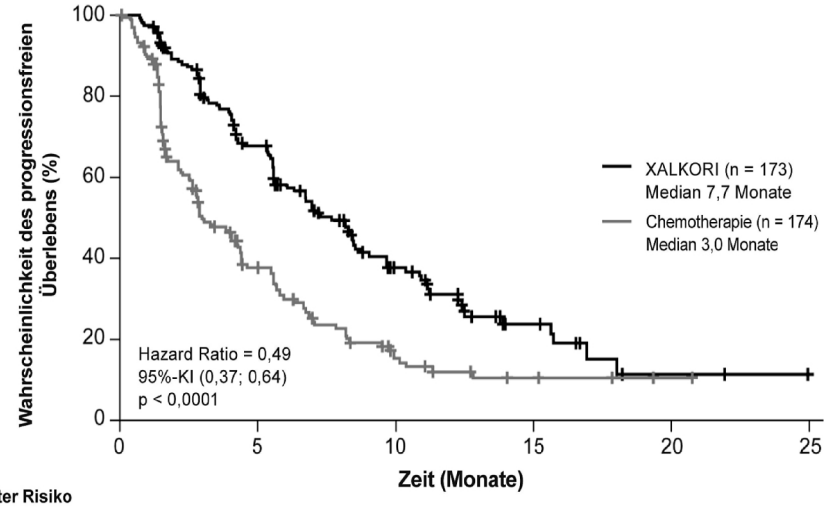
Insgesamt 934 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse von PFS und ORR in der Studie 1005 mit Crizotinib behandelt. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren: 57 % weiblich, medianes Alter 53 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0/ 1 (82 %) oder 2/ 3 (18 %), 52 % weiß und 44 % asiatisch, 4 % aktuell Raucher, 30 % ehemalige Raucher, 66 %, die nie geraucht haben, Metastasen bei 92 % und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 94 % der Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei diesen Patienten 23 Wochen. Die Patienten konnten die Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST-definierten Krankheitsprogression nach Ermessen des Prüfarztes fortsetzen. 77 der 106 Patienten (73 %) setzten die Behandlung mit Crizotinib über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort.

Die Wirksamkeitsdaten aus den Studien 1001 und 1005 sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde in der multizentrischen, multinationalen, einarmigen

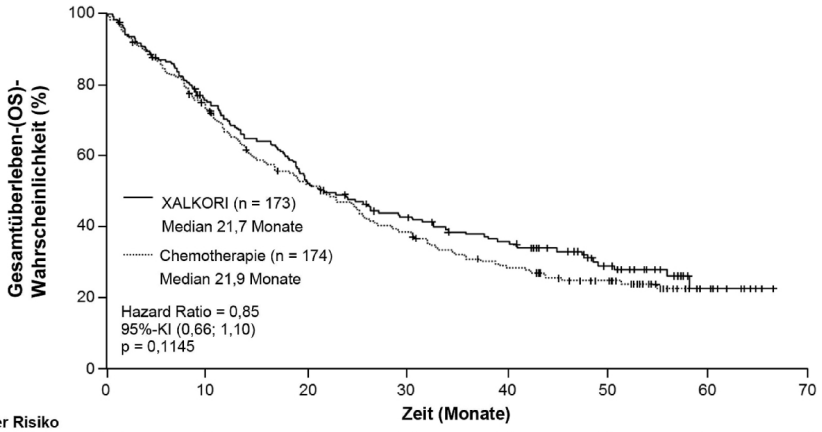
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (basierend auf IRR) je Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1007 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC



Unter Risiko						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Chemotherapie	174	49	15	4	1	0

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten; p = p-Wert.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben je Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1007 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC



Unter Risiko								
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0
Chemotherapie	174	124	85	63	45	29	4	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten; p = p-Wert.

Studie 1001 untersucht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich insgesamt 53 Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC in der Studie, einschließlich 46 Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC und einer begrenzten Anzahl von Patienten (n = 7) ohne vorhergehende systemische Therapie. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß den RECIST-Kriterien. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Tumoransprechen (*time to tumour response,* TTR), die Dauer des Ansprechens (*duration of response,* DoR), die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Patienten erhielten zweimal täglich 250 mg Crizotinib peroral.

Die demographischen Charakteristika waren: 57 % weiblich, medianes Alter 55 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 oder 1 (98 %) oder 2 (2 %), 57 % Weiße und 40 % Asiaten, 25 % ehemalige Raucher und 75 %, die nie geraucht haben. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: Metastasen bei 94 % der Patienten, histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 96 %, 13 % ohne vorhergehende systemische Therapie einer metastasierenden Erkrankung.

In Studie 1001 mussten die Patienten vor der Aufnahme in die klinische Studie ein ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC aufweisen. Bei den meisten Patienten wurde das ROS1-positive NSCLC mittels FISH nachgewiesen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 22,4 Monate (95 %-KI: 15,0, 35,9). Es gab 6 Patienten mit vollständigem Ansprechen und 32 mit teilweisem Ansprechen bei einer ORR von 72 % (95 %-KI: 58 %, 83 %). Die mediane DoR betrug 24,7 Monate (95 %-KI: 15,2, 45,3). 50 % des objektiven Tumoransprechens wurden in den ersten 8 Wochen der Behandlung erreicht. Die mediane PFS zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 19,3 Monate (95 %-KI: 15,2, 39,1). Das mediane OS zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 51,4 Monate (95 %-KI: 29,3, NE).

Die Wirksamkeitsdaten der Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC aus Studie 1001 sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

21 Patienten mit nicht vorbehandeltem und 12 Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC und Nicht-Adenokarzinom-Histologie wurden in die randomisierten Phase-3-Studien 1014 bzw. 1007 eingeschlossen. Die Subgruppen in diesen Studien waren zu klein, um aus den Ergebnissen verlässliche Schlussfolgerungen ziehen zu können. Es ist zu beachten, dass keine Patienten mit Plattenepithelkarzinom-Histologie in den Crizotinib-Arm der Studie 1007 randomisiert wurden und dass keine Patienten mit Plattenepithelkarzinom in die Studie 1014 eingeschlossen wurden, da ein pemetrexedbasiertes Regime als Vergleichspräparat verwendet wurde.

Aus der Studie 1005 liegen Informationen von 45 Patienten mit einem vorbehandelten Nicht-Adenokarzinom-NSCLC vor (einschließlich 22 Patienten mit Plattenepithelkarzinom), die bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden konnten. Bei 20 von 45 Patienten mit Nicht-Adenokarzinom-NSCLC und bei 9 von 22 Patienten mit Plattenepithelkarzinom-NSCLC wurde ein partielles Ansprechen beobachtet, woraus sich objektive Ansprechraten (ORR) von 44 % bzw. 41 % ergeben, die niedriger als die in Studie 1005 (54 %) berichtete objektive Ansprechrate (ORR) für alle Patienten sind.

Erneute Behandlung mit Crizotinib

Es liegen keine Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zur erneuten Behandlung mit Crizotinib bei Patienten, die Crizotinib in vorangegangenen Therapieanwendungen erhalten haben, vor.

Ältere Patienten

Von 171 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1014 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 22 (13 %) 65 Jahre oder älter, und von den 109 ALK-positiven Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, nachdem sie vom Chemotherapie-Arm zu Crizotinib gewechselt hatten, waren 26 (24 %) 65 Jahre oder älter. Von 172 ALK-positiven Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1007 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 27 (16 %) 65 Jahre oder älter. Von 154 bzw. 1.063 Patienten mit ALK-positivem NSCLC in den einarmigen Studien 1001 bzw. 1005 waren 22 (14 %) bzw. 173 (16 %) 65 Jahre oder älter. Bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten < 65 Jahre und bei Patienten ≥ 65 Jahre prinzipiell ähnlich. Eine Ausnahme stellen dabei Ödeme und Obstipation da, die in der Studie 1014 bei mit Crizotinib behandelten Patienten ≥ 65 Jahre häufiger auftraten (Unterschied ≥ 15 %). Keiner der

Tabelle 11: Wirksamkeitsdaten aus den Studien 1001 und 1005 für ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC

Wirksamkeitsparameter	Studie 1001	Studie 1005
	n = 125[a]	n = 765[a]
Objektive Ansprechrate[b] [% (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[c] [Median (95%-KI)] Wochen	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Progressionsfreie Überlebenszeit[c] [Median (95%-KI)] Monate	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5)[d]
	n = 154[e]	n = 905[e]
Anzahl der Todesfälle, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Gesamtüberleben[c] [Median (95%-KI)] Monate	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten; PFS = progressionsfreies Überleben.
a. Gemäß Daten des Datenschnitts 1. Juni 2011 (Studie 1001) und 15. Februar 2012 (Studie 1005).
b. 3 Patienten in Studie 1001 und 42 Patienten in Studie 1005 konnten bezüglich des Ansprechens nicht ausgewertet werden.
c. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.
d. PFS-Daten aus der Studie 1005 umfassten 807 Patienten aus der zur Sicherheitsanalyse herangezogenen Population, die durch den FISH-Test identifiziert wurden (Datum des Datenschnitts 15. Februar 2012).
e. Gemäß Datum des Datenschnitts 30. November 2013.

Tabelle 12: Wirksamkeitsdaten aus Studie 1001 für ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC

Wirksamkeitsparameter	Studie 1001 n = 53[a]
Objektive Ansprechrate [% (95%-KI)]	72 (58, 83)
Zeit bis zum Tumoransprechen [Median (Spanne)] Wochen	8 (4, 104)
Dauer des Ansprechens[b] [Median (95%-KI)] Monate	24,7 (15,2, 45,3)
Progressionsfreie Überlebenszeit[b] [Median (95%-KI)] Monate	19,3 (15,2, 39,1)
OS[b] [Median (95%-KI)] Monate	51,4 (29,3, NE)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten; NE = nicht erreicht;
OS = Gesamtüberleben.
OS gemäß medianem Follow-up von ca. 63 Monaten.
a. Gemäß Daten des Datenschnitts 30. Juni 2018.
b. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.

Patienten im Crizotinib-Arm der randomisierten Phase-3-Studien 1007 und 1014 sowie in der einarmigen Studie 1005 war > 85 Jahre. Von den 154 Patienten in der einarmigen Studie 1001 war ein ALK-positiver Patient > 85 Jahre (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2). Von den 53 Patienten mit ROS1-positivem NSCLC in der einarmigen Studie 1001 waren 15 (28 %) 65 Jahre oder älter. Kein ROS1-positiver Patient in Studie 1001 war > 85 Jahre.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizotinib wurde beim rezidivierten oder refraktären systemischen ALK-positiven ALCL bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren oder beim inoperablen, rezidivierten oder refraktären ALK-positiven IMT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Es liegen keine Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit einer Behandlung mit Crizotinib bei Kindern mit ALK-positivem ALCL im Alter unter 3 Jahren oder ALK-positivem IMT bei Kindern im Alter unter 2 Jahren vor. Kinder und Jugendliche sollten vor der Verschreibung von Crizotinib auf ihre Fähigkeit, intakte Kapseln zu schlucken, untersucht werden. Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren), die intakte Kapseln schlucken können, können mit Crizotinib behandelt werden.

Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem ALCL (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem ALK-positiven ALCL wurde in Studie 0912 (n = 22) untersucht. Alle eingeschlossenen Patienten hatten zuvor eine systemische Behandlung gegen die Erkrankung erhalten: 14 Patienten hatten 1 vorhergehende systemische Therapielinie, 6 Patienten hatten 2 vorhergehende systemische Therapielinien und 2 Patienten hatten mehr als 2 vorhergehende systemische Therapielinien erhalten. Von den 22 in Studie 0912 eingeschlossenen Patienten hatten 2 zuvor eine Knochenmarktransplantation erhalten. Es liegen derzeit keine klinischen Daten über Kinder und Jugendliche vor, die nach einer Behandlung mit Crizotinib eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten. Patienten mit primären oder metastasierten Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) wurden von der Studie ausgeschlossen. Die 22 in Studie 0912 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Initialdosis von Crizotinib von 280 mg/m^2 (16 Patienten) oder 165 mg/m^2 (6 Patienten) zweimal täglich. Zu den Wirksamkeitsendpunkten der Studie 0912 gehörten ORR, TTR und DoR nach unabhängiger Prüfung. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,5 Monate.

Die demografischen Charakteristika waren: 23 % weiblich, medianes Alter 11 Jahre, 50 % weiß und 9 % asiatisch. Der Ausgangsleistungsstatus, gemessen mit dem Lansky-Index (*Lansky Play Score* für Patienten ≤ 16 Jahre) oder Karnofsky-Index (*Karnofsky Performance Score* für Patienten > 16 Jahre), lag bei 100 (50 % der Patienten) oder 90 (27 % der Patienten). Nach Alter wurden in die Studie 4 Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren, 11 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 7 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren eingeschlossen. Es wurden keine Patienten unter 3 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Die Wirksamkeitsdaten nach unabhängiger Prüfung sind in Tabelle 13 dargestellt.

Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem IMT (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit inoperablem, rezidiviertem oder refraktärem ALK-positivem IMT wurde in Studie 0912 (n = 14) untersucht. Die meisten eingeschlossenen Patienten (12 von 14) waren zuvor operiert worden (8 Patienten) oder hatten eine systemische Therapie ihrer Erkrankung erhalten (von 7 Patienten hatten 5 Patienten 1 vorhergehende systemische Therapielinie, 1 Patient 2 vorhergehende systemische Therapielinien und 1 Patient mehr als 2 vorhergehende systemische Therapielinien erhalten). Patienten mit primären oder metastasierten Tumoren des ZNS wurden von der Studie ausgeschlossen. Die 14 in Studie 0912 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Initialdosis von Crizotinib von 280 mg/m^2 (12 Patienten), 165 mg/m^2 (1 Patient) oder 100 mg/m^2 (1 Patient) zweimal täglich. Zu den Wirksamkeitsendpunkten der Studie 0912 gehörten ORR, TTR und DoR nach unabhängiger Prüfung. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,6 Monate.

Die demografischen Charakteristika waren: 64 % weiblich, medianes Alter 6,5 Jahre, 71 % weiß. Der Ausgangsleistungsstatus, gemessen mit dem Lansky-Index (*Lansky Play Score* für Patienten ≤ 16 Jahre) oder Karnofsky-Index (*Karnofsky Performance Score* für Patienten > 16 Jahre), lag bei 100 (71 % der Patienten), 90 (14 % der Patienten) oder 80 (14 % der Patienten). Nach Alter wurden in die Studie 4 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 8 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 2 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren einge-

schlossen. Es wurden keine Patienten unter 2 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Die Wirksamkeitsdaten nach unabhängiger Prüfung sind in Tabelle 14 dargestellt.

Kinder und Jugendliche mit ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC
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 (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis im nüchternen Zustand wird Crizotinib mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentrationen von 4 bis 6 Stunden absorbiert. 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_{inf} und -C_{max} durch eine fettreiche Mahlzeit um etwa 14 % verringert. Crizotinib kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Nach der intravenösen Anwendung einer 50-mg-Dosis betrug das mittlere geometrische Verteilungsvolumen (Vss) von Crizotinib 1 772 l, was auf eine umfangreiche Verteilung aus dem Plasma ins Gewebe hinweist.

Die *In-vitro*-Bindung von Crizotinib an humane Plasmaproteine beträgt 91 % und ist unabhängig von der Arzneimittelkonzentration. *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 die 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 ergaben, 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 deuteten *In-vitro*-Studien darauf hin, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund 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 ergaben, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen durch die 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 an unverändertem Crizotinib 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 hat daher möglicherweise das Potenzial, 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 hat daher möglicherweise das Potenzial, 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 organisches Anionen-Transport-Polypeptid (OATP)1B1 oder OATP1B3 oder die renalen Aufnahmetransporter-Proteine organischer Anionentransporter (OAT)1 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
Crizotinib wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Patienten mit leichter (entweder AST-Wert > ULN und Gesamtbilirubin ≤ ULN oder beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > ULN aber ≤ 1,5 × ULN),

Tabelle 13: Wirksamkeitsdaten aus Studie 0912 bei Patienten mit systemischem ALK-positiven ALCL

Wirksamkeitsparameter[a]	n = 22[b]
ORR [% (95%-KI)][c] Vollständiges Ansprechen, n (%) Partielles Ansprechen, n (%)	86 (67; 95) 17 (77) 2 (9)
TTR[d] Median (Spanne), Monate	 0,9 (0,8; 2,1)
DoR[d,e] Median (Spanne), Monate	 3,6 (0,0; 15,0)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; DoR = Dauer des Ansprechens; n = Anzahl Patienten; ORR = objektive Ansprechrate; TTR = Zeit bis zum Ansprechen des Tumors.
a. Gemäß der Beurteilung durch unabhängigen Prüfungsausschuss nach Lugano-Ansprechkriterien.
b. Gemäß Datum des Datenschnitts 19. Januar 2018.
c. 95%-KI basierend auf Wilson-Score-Methode.
d. Schätzung unter Verwendung deskriptiver Statistik.
e. 10 der 19 Patienten (53 %) erhielten nach dem Auftreten eines objektiven Ansprechens eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Bei Patienten, die eine Transplantation erhielten, wurde der DoR zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung vor der Transplantation zensiert.

Tabelle 14: Wirksamkeitsdaten aus Studie 0912 bei Patienten mit ALK-positivem IMT

Wirksamkeitsparameter[a]	n = 14[b]
ORR, [% (95%-KI)][c] Vollständiges Ansprechen, n (%) Partielles Ansprechen, n (%)	86 (60; 96) 5 (36) 7 (50)
TTR[d] Median (Spanne), Monate	 1,0 (0,8; 4,6)
DoR[d,e] Median (Spanne), Monate	 14,8 (2,8; 48,9)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; DoR = Dauer des Ansprechens; n = Anzahl Patienten; ORR = objektive Ansprechrate; TTR = Zeit bis zum Ansprechen des Tumors.
a. Gemäß Beurteilung durch unabhängigen Prüfungsausschuss.
b. Gemäß Datum des Datenschnitts 19. Januar 2018.
c. 95%-KI basierend auf Wilson-Score-Methode.
d. Schätzung unter Verwendung deskriptiver Statistik.
e. Bei keinem der 12 Patienten mit objektivem Tumoransprechen kam es zur einer Krankheitsprogression, und die DoR wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert.

mäßiger (beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN und ≤ 3 × ULN) oder schwerer (beliebiger AST-Wert und Gesamtbilirubin > 3 × ULN) Leberfunktionsstörung oder normaler Leberfunktion (AST und Gesamtbilirubin ≤ ULN) wurden basierend auf der NCI Klassifizierung als gematchte Kontrollen für eine leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung in eine offene, nicht randomisierte klinische Studie (Studie 1012) aufgenommen.

Nach einer Dosierung von 250 mg Crizotinib zweimal täglich war die systemische Crizotinib-Exposition im *Steady State* bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (n = 10) ähnlich der von Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 8), mit denselben geometrischen Mittelwerten für die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve wie bei täglicher Exposition im *Steady State* (AUC_{daily}) und einer C_{max} von 91,1 % bzw. 91,2 %. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Anpassung der Initialdosis empfohlen.

Nach einer Dosierung von 200 mg Crizotinib zweimal täglich war die systemische Crizotinib-Exposition bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (n = 8) verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 9) bei gleicher Dosisstufe höher, mit geometrischen Mittelwerten für AUC_{daily} und C_{max} von 150 % bzw. 144 %. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung war die systemische Crizotinib-Exposition bei der Dosis von 200 mg zweimal täglich jedoch vergleichbar zu der, die bei Patienten mit normaler Leberfunktion bei einer Dosis von 250 mg zweimal täglich beobachtet wurde, mit geometrischen Mittelwerten für AUC_{daily} und C_{max} von 114 % bzw. 109 %.

Die Parameter AUC_{daily} und C_{max} für die systemische Crizotinib-Exposition lagen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (n = 6), die eine Crizotinib-Dosis von 250 mg einmal täglich erhielten, bei ungefähr 64,7 % bzw. 72,6 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die eine Dosis von 250 mg zweimal täglich erhielten.

Eine Anpassung der Crizotinib-Dosierung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung
Patienten mit leichter ($60 \leq CL_{cr} < 90$ ml/min) und mäßiger ($30 \leq CL_{cr} < 60$ ml/min) Nierenfunktionsstörung wurden in die einarmigen Studien 1001 und 1005 eingeschlossen. Es wurde der Einfluss der Nierenfunktion, gemessen als CL_{cr} zu Studienbeginn, auf die beobachteten minimalen Crizotinibkonzentrationen im *Steady State* ($C_{trough, ss}$) bewertet. In Studie 1001 waren bei Patienten mit leichter (n = 35) bzw. mäßiger (n = 8) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der $C_{trough, ss}$ von Crizotinib im Plasma um 5,1 % bzw. 11 % höher als die von Patienten mit normaler Nierenfunktion. In Studie 1005 waren bei Gruppen mit leichter (n = 191) bzw. mäßiger (n = 65) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der $C_{trough, ss}$ 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 1001, 1005 und 1007, dass die CL_{cr} keinen klinisch bedeutsamen Einfluss 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 ($CL_{cr} < 30$ ml/min), die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, die Crizotinib AUC_{inf} und C_{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).

Pädiatrische Population bei Krebspatienten
Bei einem Dosierungsschema mit 280 mg/m^2 zweimal täglich (etwa das 2-fache der empfohlenen Erwachsenendosis) ist die vor der Dosierung beobachtete Crizotinib-Konzentration (C_{trough}) im Steady-State, unabhängig von den Körpergewichts-Quartilen, ähnlich. Die beobachtete mittlere C_{trough} im Steady-State bei Kindern und Jugendlichen, die 280 mg/m^2 zweimal täglich erhielten, beträgt 482 ng/ml, während die beobachtete mittlere C_{trough} im Steady-State bei erwachsenen Krebspatienten bei 250 mg zweimal täglich in verschiedenen klinischen Studien zwischen 263 und 316 ng/ml lag.

Alter
Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien 1001, 1005 und 1007 hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Körpergewicht und Geschlecht
Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien 1001, 1005 und 1007 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 1001, 1005 und 1007 war die berechnete Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve im *Steady State* (AUC_{ss}) (95%-KI) bei Patienten asiatischer Abstammung (n = 523) 23 % bis 37 % höher als bei Patienten nichtasiatischer Abstammung (n = 691).

In Studien bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1 669) wurden die folgenden Nebenwirkungen mit einer absoluten Differenz von ≥ 10 % bei Patienten mit asiatischer Abstammung (n = 753) im Vergleich zu Patienten nichtasiatischer Abstammung (n = 916) berichtet: Transaminasenerhöhung, verminderter Appetit, Neutropenie und Leukopenie. Es wurden keine Nebenwirkungen mit einer absoluten Differenz von ≥ 15 % berichtet.

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 1001, 1005 und 1007 hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Crizotinib zur Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC 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 34 von 1.619 Patienten (2,1 %) mit mindestens 1 EKG-Ableitung nach der Baseline fand sich ein QTcF ≥ 500 ms, und 79 von 1 585 Patienten (5,0 %) mit 1 EKG-Ableitung an der Baseline und mindestens 1 EKG-Ableitung nach der Baseline hatten im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF einen Anstieg ≥ 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 im Vergleich zum Ausgangswert einen Anstieg der QTcF von ≥ 30 bis < 60 ms und 1 Patient (2 %) hatte im Vergleich zum Ausgangswert einen Anstieg der QTcF von ≥ 60 ms. Keiner der Patienten hatte ein maximales QTcF ≥ 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 ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Crizotinib-Plasmakonzentrationen und QTc. Zudem wurde festgestellt, dass eine Verminderung der Herzfrequenz mit dem Anstieg der Crizotinib-Plasmakonzentration assoziiert war (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 Spermatozyten-

degeneration, Einzelzellnekrose von Ovarfollikeln). Das Expositionsniveau, bei dem keine derartigen 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 ≥ 50 mg/kg/Tag erhielten (etwas das 1,1-Fache der humanen klinischen Exposition basierend auf der AUC), trat als Befund am männlichen Reproduktionstrakt 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 ≥ 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 eingestuft.

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 möglicherweise ein phototoxisches Potenzial hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat [pflanzlich]

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

4 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 Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

XALKORI 200 mg Hartkapseln
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg Hartkapseln
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: 16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

XALKORI 200 mg, XALKORI 250 mg: Blisterpackung mit 60 Hartkapseln N 2

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

XALKORI 200 mg, XALKORI 250 mg: Blisterpackung mit 60 Hartkapseln

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt