ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 200 mg Hartkapseln
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 wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer,* NSCLC).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

ALK-Nachweis

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

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

Dosierung

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

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dieses bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 6 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen. Patienten dürfen keine doppelte Dosis zur selben Zeit einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Bei 1.669 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden, waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (≥ 3 %), die mit Therapieunterbrechungen verbunden waren, Neutropenien, Transaminasenerhöhung, Erbrechen und Übelkeit. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (≥ 3 %), die mit einer Dosisreduktion verbunden waren, waren Transaminasenerhöhung und Neutropenien. Falls eine Dosisreduktion nötig ist, sollte die Dosis von XALKORI auf zweimal täglich 200 mg reduziert werden. Falls eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Dosis dann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit auf einmal täglich 250 mg geändert werden. Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten[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 zweimal täglich 200 mg[d]

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. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Grad-4-Toxizitäten.

Tabelle 2: 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]
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[c]
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg[b]
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch
Bradykardie Grad 2, 3[c, d] 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 identifizert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, identifiziert oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher

CTCAE[a] Grad	XALKORI-Behandlung
Bradykardie Grad 4[c,d,e] 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 bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle

a. NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
b. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Toxizitäten von Grad 3 und höher. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
c. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
d. Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute (bmp).
e. Therapieabbruch bei Wiederauftreten.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (60 ≤ Kreatinin-Clearance [CLcr] < 90 ml/min) oder mäßiger (30 ≤ CLcr < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich, da eine Analyse der Populationspharmakokinetik bei diesen Patienten keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Crizotinib-Exposition im *Steady State* zeigte. Die Crizotinib-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min) erhöht sein. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, sollten auf eine orale Gabe einmal täglich 250 mg als Initialdosis eingestellt werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosis, nach mindestens 4 wöchiger Behandlung, auf zweimal täglich 200 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser geschluckt werden und sollten nicht zerdrückt, aufgelöst oder geöffnet werden. Sie können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden, da hierdurch die

Crizotinib-Plasmakonzentration erhöht werden kann; Johanniskraut sollte vermieden werden, weil es die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des ALK-Status

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

Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) wurde bei Patienten berichtet, die in klinischen Studien Crizotinib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert > 3 × ULN unabhängig von ALT/ AST) sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8). Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger. Zu Patienten mit Transaminasenanstieg siehe Abschnitt 4.2.

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche und/ oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit XALKORI behandelt werden, auftreten. In Studien mit Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.669) hatten 49 (3 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, ILD jeglichen Grades aller Ursachen, einschließlich 18 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 8 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Nach Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) hatten 20 (1,2 %) Patienten ILD/ Pneumonitis, einschließlich 10 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Bei Verdacht einer ILD/ Pneumonitis sollte die XALKORI-Therapie unterbrochen werden. Arzneimittelinduzierte ILD/ Pneumonitis sollte bei Patienten mit ILD-ähnlichen Beschwerden bei der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden, dazu gehören Pneumonitis, strahlenbedingte Pneumonitis, allergische Pneumonitis, interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), Alveolitis, Lungeninfiltration, Pneumonie, Lungenödem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Aspirationspneumonie, Bronchitis, obliterative Bronchiolitis und Bronchiektasie. Nach Ausschluss anderer potenzieller ILD-/ Pneumonitisursachen sollte die Therapie mit XALKORI bei der Diagnose einer mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden ILD/ Pneumonitis dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

QT-Intervall-Verlängerung

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit XALKORI behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2) eine QTc-Verlängerung beobachtet, die zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de Pointes*) oder plötzlichen Tod führen kann. Nutzen und potenzielle Risiken von Crizotinib sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Bradykardie, einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerung

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

Bradykardie

Bradykardien jeglicher Ursachen wurden im Rahmen klinischer Studien bei 12 % der mit Crizotinib behandelten Patienten berichtet. Symptomatische Bradykardien (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) können bei Patienten, die XALKORI erhalten, auftreten. Die volle Wirksamkeit von Crizotinib auf die Senkung der Herzfrequenz kann sich erst mehrere Wochen nach Behandlungsbeginn entwickeln. Aufgrund des erhöhten Risikos der Ausbildung einer symptomatischen Bradykardie ist die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierend wirkenden Mitteln (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem, Clonidin, Digoxin) so weit wie möglich zu vermeiden. Herzfrequenz und Blutdruck müssen regelmäßig überprüft werden. Bei asymptomatischer Bradykardie ist keine Dosismodifikation erforderlich. Zur Behandlung von Patienten, die symptomatische Bradykardien entwickeln, siehe Abschnitte Dosismodifikation und Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Herzinsuffizienz

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

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

Neutropenie und Leukopenie

In klinischen Studien mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC wurden Neutropenien der Grade 3 oder 4 sehr häufig gemeldet (12 %). Leukopenien der Grade 3 oder 4 wurden häufig (3 %) gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei weniger als 0,5 % der Patienten wurde in klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie festgestellt. Wenn klinisch indiziert, sollte ein großes Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt werden. Beim Auftreten von Grad-3- oder -4-Abnormalitäten oder bei Fieber oder einer Infektion sollte beides häufiger überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforation

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

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Wirkungen auf das Sehvermögen

Sehstörungen traten bei Patienten in klinischen Studien mit Crizotinib auf. Es sollte eine ophthalmologische Abklärung (z. B. Sehschärfe, Fundoskopie und Spaltlampenuntersuchung) in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierenden Substanzen, Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und/ oder Antiarrhythmika ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 QT-Intervall-Verlängerung, Bradykardie sowie Abschnitt 4.5).

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

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

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

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Anwendung einer 250 mg Einzeldosis Crizotinib mit Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP3A4-Induktor, führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Crizotinib zu

einer Abnahme der Werte für Crizotinib AUC_{inf} und C_{max} um 82 % bzw. 69 %. Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Induktoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Induktoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

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

Die Löslichkeit von Crizotinib in Wasser ist pH-abhängig, wobei ein niedriger (saurer) pH-Wert zu höherer Löslichkeit führt. Die Gabe einer 250-mg-Einzeldosis Crizotinib im Anschluss an eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Esomeprazol 1-mal täglich führte zu einem etwa 10%igen Abfall der Crizotinib-Gesamtexposition (AUC_{inf}) und zu keiner Veränderung der Spitzenexposition (C_{max}); das Ausmaß der Änderung der Gesamtexposition war klinisch nicht bedeutsam. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Crizotinib mit Substanzen, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen (wie z. B. Protonenpumpeninhibitoren, 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 für orales Midazolam im Vergleich zur alleinigen Anwendung das 3,7-Fache, was darauf schließen lässt, dass Crizotinib ein mäßiger CYP3A-Inhibitor ist. Die gleichzeitige Gabe von Crizotinib mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite, wozu unter anderem Alfentanil, Cisaprid, Ciclosporin, Ergot-Derivate, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine enge klinische Kontrolle erfolgen.

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

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

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

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

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf 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 (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. In der Studie 1001 (n = 154) betrug die mediane Behandlungsdauer 57 Wochen. In der Studie 1005 (n = 1.063) betrug die mediane Behandlungsdauer 45 Wochen.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 werden Nebenwirkungen aufgelistet, die bei 1.669 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC auftraten, die in 2 randomisierten Phase-3-Studien (1007 und 1014) und 2 einarmigen klinischen Studien (1001 und 1005) Crizotinib erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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 (4 %). Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die mit einem Therapieabbruch verbunden waren, traten bei 298 (18 %) Patienten auf, wobei die häufigsten (≥ 1 %) interstitielle Lungenerkrankung (1,4 %) und Transaminasenerhöhungen (1 %) waren.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen werden 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). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

Tabelle 3: In klinischen Studien mit Crizotinib (n = 1.669) berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
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] (62 %)		
Herzerkrankungen	Schwindel[f] (25 %) Bradykardie[g] (12 %)	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 %)	Dyspepsie (8 %)	Gastrointestinale Perforation[k] (< 1 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenerhöhung[l] (32 %)	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (7 %)	Leberversagen (< 1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag (13 %)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenzyste[m] (3 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem[n] (49 %) Müdigkeit (30 %)		

Einschließlich der in den Sammelbegriffen berichteten Fälle:

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, Gesichtsfelddefekt, beeinträchtigtes Sehen, Glaskörpertrübungen)
f. Schwindel (Gleichgewichtsstörung, Schwindel, Schwindel orthostatisch, Präsynkope)
g. Bradykardie (Bradykardie, Herzfrequenz erniedrigt, Sinusbradykardie)
h. Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion verringert, linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenödem). Im Rahmen von klinischen Studien (n = 1.669) hatten 19 (1,1 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine Herzinsuffizienz jeglichen Grades, 8 (0,5 %) Patienten hatten Grad 3 oder 4 und 3 (0,2 %) Patienten einen tödlichen Verlauf.
i. Interstitielle Lungenerkrankung (akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Alveolitis, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)
j. Abdominalschmerz (abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz)
k. Gastrointestinale Perforation (gastrointestinale Perforation, Darmperforation)
l. Transaminasenerhöhung (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstest anomal, Transaminasenerhöhung)
m. Nierenzyste (Nierenabszess, Nierenzyste, Nierenzystenblutung, Nierenzysteninfektion)
n. Ödem (Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokale Schwellung, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem)

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität mit tödlichem Ausgang trat bei weniger als 0,5 % der 1.669 Patienten, die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden, auf. 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 184 (11 %) und 93 (6 %) der 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 2 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 Patienten mit ALK-positivem NSCLC 23 Tage. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 3 oder 4 betrug 43 Tage.

Transaminasenerhöhungen der Grade 3 und 4 waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Gabe reversibel. In Studien mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (n = 1.669) mussten bei 74 Patienten (4 %) aufgrund der Transaminasenerhöhungen Dosisreduktionen vorgenommen werden. Bei 17 (1 %) der Patienten war jedoch ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Patienten sollten hinsichtlich Hepatotoxizität überwacht und wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 empfohlen behandelt werden.

Gastrointestinale Wirkungen

Übelkeit (57 %), Diarrhö (54 %), Erbrechen (51 %) und Obstipation (43 %) waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen jeglicher Ursachen. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen betrug 4 Tage. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte bis mittelschwere Ereignisse. Die Häufigkeit des Auftretens nahm nach 3 bis 4 Wochen ab. Unterstützend sollten Antiemetika verabreicht werden. Es traten vorwiegend leichte bis mittelschwere Diarrhö und Obstipation auf. Die unterstützende Behandlung bei Diarrhö und Obstipation sollte die Gabe der üblichen Antidiarrhoika bzw. Laxanzien umfassen.

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

QT-Intervall-Verlängerung

In Studien bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde ein QTcF (korrigiertes QT mittels Fridericia-Methode) ≥ 500 ms bei 32 (2,1 %) von 1.560 Patienten aufgezeichnet und eine maximale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF ≥ 60 ms wurde bei 76 (5,0 %) von 1.520 Patienten beobachtet. Bei 25 (1,5 %) von 1.669 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 (siehe Abschnitt 5.2), bei der verblindete manuelle EKG-Messungen eingesetzt wurden, hatten 11 (21 %) Patienten einen Anstieg für QTcF von ≥ 30 bis < 60 ms und 1 Patient (2 %) hatte einen Anstieg für 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 aufgetreten ist. Alle oberen Grenzen des 90%-KI für die mittlere Veränderung (LS) im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF lagen an allen Zeitpunkten an Tag 1 des Zyklus 2 bei < 20 ms.

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

Bradykardie

In Studien mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurden bei 205 (12 %) von 1.669 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, Bradykardien jeglicher Ursachen festgestellt. Die meisten Ereignisse verliefen mild. Insgesamt 242 (15 %) Patienten hatten eine Herzfrequenz < 50 bpm.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit Bradykardie im Zusammenhang stehen, sollte sorgfältig überprüft werden. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sollten gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten Dosismodifikation und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche und/ oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit XALKORI behandelt werden, auftreten. In Studien mit Patienten mit ALK-positivem NSCLC (n = 1.669) hatten 49 (3 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine ILD jeglichen Grades, einschließlich 18 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 8 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Nach Beurteilung durch das IRC hatten 20 (1,2 %) Patienten ILD/ Pneumonitis, einschließlich 10 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen von ILD/ Pneumonitis sollten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wirkungen auf das Sehvermögen

In Studien mit Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.669) berichteten 1.038 (62 %) von 1.669 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, Sehstörungen jeglicher Ursachen, zumeist visuelle Beeinträchtigungen, Photopsie, verschwommenes Sehen und Glaskörpertrübungen. Bei 95 % dieser Patienten verliefen diese Ereignisse mild. 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 1.669 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, erforderlich.

Basierend auf dem Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK) berichteten Patienten, die in Studie 1007 und in Studie 1014 mit XALKORI behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, eine höhere Inzidenz von Sehstörungen. Die Sehstörungen traten im Allgemeinen erstmalig in der ersten Woche der Anwendung des Arzneimittels auf. Die meisten Patienten im XALKORI-Arm der randomisierten Phase-3-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 opthalmologische Substudie mit spezifisch ophthalmologischen Untersuchungsmethoden wurde zu definierten Zeitpunkten an 54 ALK-positiven NSCLC-Patienten durchgeführt, die zweimal täglich

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

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

Wirkungen auf das Nervensystem

Neuropathien jeglicher Ursachen, wie in Tabelle 3 definiert, berichteten 419 (25 %) von 1.669 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Ebenfalls sehr häufig wurde in diesen Studien über Dysgeusie berichtet, deren Schwere hauptsächlich Grad 1 betrug.

Nierenzyste

Komplexe Nierenzysten jeglicher Ursachen wurden von 50 (3 %) von 1.669 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, berichtet. Bei einigen Patienten wurde eine lokale zystische Invasion berichtet, die über die Niere hinausging. Bei Patienten mit Nierenzysten sollte eine regelmäßige Überwachung mit Bildgebung und Urinanalysen erwogen werden.

Neutropenie und Leukopenie

In Studien mit Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.669) wurde Neutropenie der Grade 3 oder 4 bei 207 (12 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, beobachtet. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Neutropenien jeglichen Grades lag bei 87 Tagen. Bei 4 % und < 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 mit Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.669) wurde bei 48 (3 %) Patienen 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 und bei keinem der Patienten war ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Crizotinib aufgrund von Leukopenien erforderlich.

In klinischen Studien mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde eine Abnahme der Leukozyten bzw. Neutrophilen der Grade 3 oder 4 mit einer Häufigkeit von 4 % bzw. 14 % beobachtet.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR, c-Met) RTK und der Recepteur-d'Origine-Nantais (RON)-RTK. In biochemischen *Assays* zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten *Assays*. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK) oder Amplifikationen des *ALK*- oder *MET*-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die 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).

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-PS-Ausgangswert 0 oder 1 (95 %), 51 % weiß und 46 % asiatisch, 4 % aktuelle Raucher, 32 % ehemalige Raucher und 64 % haben nie geraucht. 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-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 (IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln. 120 (70 %) 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 (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, Rasse, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS sowie Vorliegen von Hirnmetastasen. Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1014 sind in der Tabelle 4 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurven für das progessionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) sind in der Abbildung 1 bzw. 2 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) lagen noch keine endgültigen Daten zum Gesamtüberleben (OS) vor.

Tabelle 4: Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1014 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC

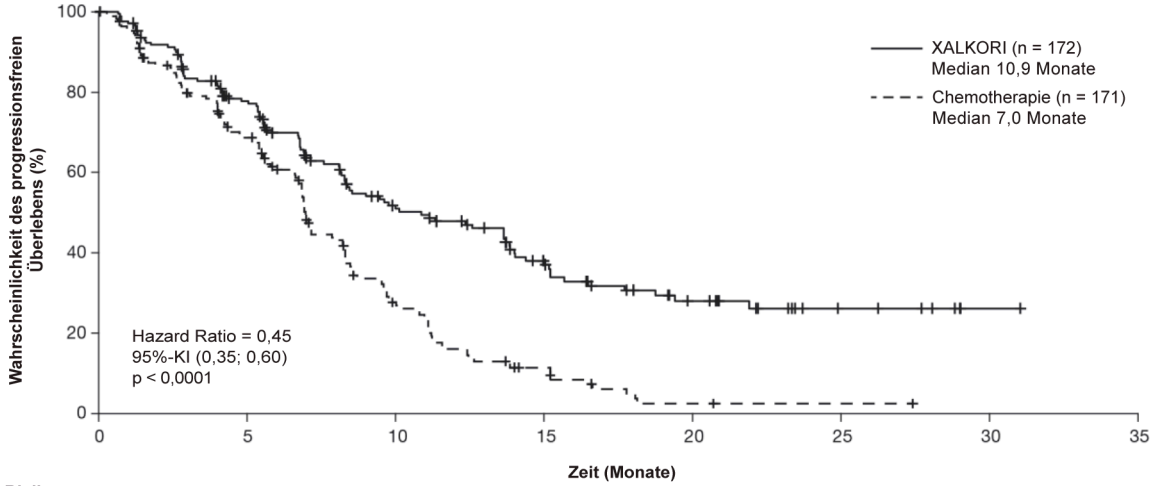
Wirksamkeitsparameter	**Crizotinib (n = 172)**	**Chemotherapie (n = 171)**
Progressionsfreie Überlebenszeit (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [**IRR**]**)**		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Mediane PFS in Monaten (95%-KI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0[a] (6,8; 8,2)
HR (95%-KI)[b]	0,45 (0,35; 0,60)	
p-Wert[c]	< 0,0001	
Gesamtüberleben[d]		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	44 (26 %)	46 (27 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	NE	NE
HR (95%-KI)[b]	0,82 (0,54; 1,26)	
p-Wert[c]	0,1804	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten[d] % (95%-KI)	83,5 (76,7; 88,5)	78,6 (71,3; 84,2)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 18 Monaten[d] % (95%-KI)	68,6 (59,5; 76,1)	67,3 (58,1; 74,9)
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; NE = nicht erreicht; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben.

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.

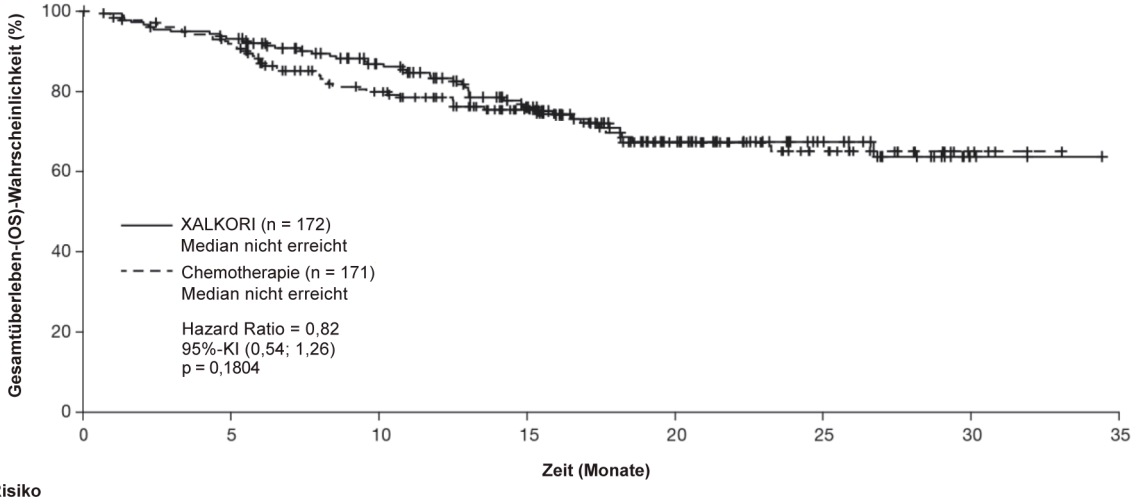
c. Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test (einseitig).
d. Gesamtüberleben-(OS)-Analyse wurde nicht hinsichtlich der potenziell verzerrenden Effekte des Therapiewechsels angepasst.
e. Die objektive Ansprechrate (ORR) lag bei 47 % (95%-KI: 37, 58) unter Pemetrexed/ Cisplatin (p-Wert < 0,0001 im 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



Unter Risiko								
XALKORI	172	120	65	38	19	7	1	0
Chemotherapie	171	105	36	12	2	1	0	0

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



Unter Risiko								
XALKORI	172	152	123	80	44	24	3	0
Chemotherapie	171	146	112	74	47	21	4	0

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 (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 % haben nie geraucht, 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 (IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln. Insgesamt 112 (64 %) Patienten wurden anschließend mit Crizotinib behandelt.

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, Rasse, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS, Vorliegen von Hirnmetastasen sowie vorausgegangene EGFR-TKI-Therapie.

Wirksamkeitsdaten aus der Studie 1007 sind in der Tabelle 5 zusammengefasst, die Kaplan-Meier-Kurven für das progessionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) sind in der Abbildung 3 bzw. 4 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) lagen noch keine endgültigen Daten zum Gesamtüberleben (OS) vor.

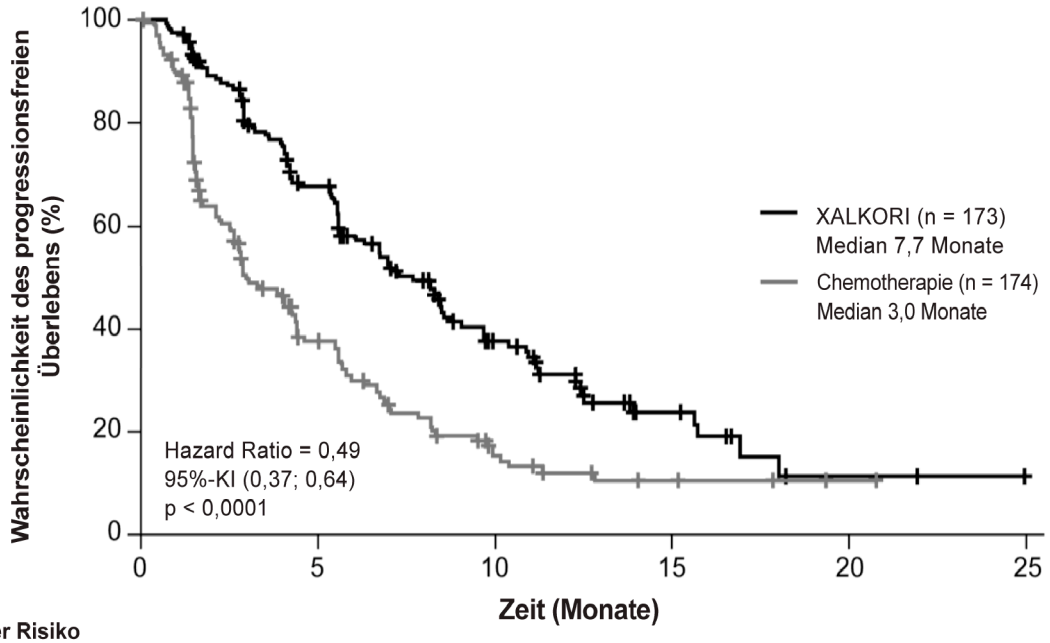
Tabelle 5: Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1007 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC

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 (%)	49 (28 %)	47 (27 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	20,3 (18,1; NE)	22,8 (18,6; NE)
HR (95%-KI)[b]	1,02 (0,68; 1,54)	
p-Wert[c]	0,5394	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten[e] % (95%-KI)	86,8 (80,4; 91,2)	83,8 (77,0; 88,7)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr[e] % (95%-KI)	69,5 (60,6; 76,8)	71,8 (63,3; 78,7)
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; NE = nicht erreicht; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben.

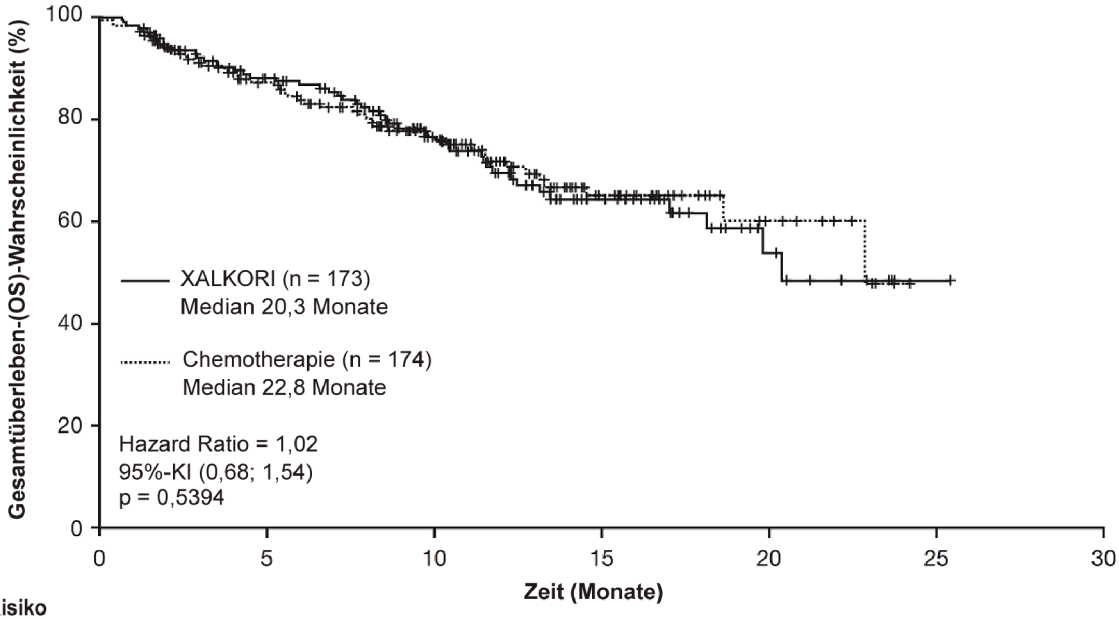
a. Die mediane PFS betrug 4,2 Monate (95%-KI: 2,8; 5,7) unter Pemetrexed (HR = 0,59; p-Wert = 0,0004 für Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed) und 2,6 Monate (95%-KI: 1,6; 4,0) unter Docetaxel (HR = 0,30; p-Wert < 0,0001 für Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel).
b. Basierend auf stratifizierter Analyse mittels proportionaler Hazardregression nach Cox.
c. Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test (einseitig).
d. Gesamtüberleben-(OS) Interimsanalyse, die bei 40 % der Gesamtanzahl an Ereignissen durchgeführt wurde, die für die endgültige Analyse erforderlich ist. Gesamtüberleben-(OS)-Analyse wurde nicht hinsichtlich der potenziell verzerrenden Effekte des Therapiewechsels angepasst.
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).

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

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	129	83	37	11	1	0
Chemotherapie	174	129	84	34	10	0	

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 (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 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-positiven fortgeschrittenen NSCLC

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC wurde in 2 multinationalen, einarmigen Studien (Studie 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 den RECIST-Kriterien.

Insgesamt 149 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, einschließlich 125 Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven 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 % haben niemals geraucht, 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 52 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0/ 1 (82 %) oder 2/ 3 (18 %), 52 % weiß und 44 % asiatisch, 4 % aktuell Raucher, 30 % ehemalige Raucher, 66 % haben nie geraucht, 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 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: 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

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.

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

21 Patienten mit nicht vorbehandeltem und 12 Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positiven 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 Therapielinien erhalten haben, vor.

Ältere Patienten

Von den 171 Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1014 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 22 (13 %) 65 Jahre oder älter. Von den 109 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, nachdem sie vom Chemoterapie-Arm zu Crizotinib gewechselt hatten, waren 26 (24 %) 65 Jahre oder älter. Von den 172 Patienten, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1007 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 27 (16 %) 65 Jahre oder älter. Von den 154 Patienten in Studie 1001 waren 22 (14 %) 65 Jahre oder älter. Von den 1.063 Patienten in Studie 1005 waren

173 (16 %) 65 Jahre oder älter. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war 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 %). Keine Patienten im Crizotinib-Arm der randomisierten Phase-3-Studien 1007 und 1014 sowie in der einarmigen Studie 1005 waren > 85 Jahre. Von den 154 Patienten in der einarmigen Studie 1001 war ein Patient > 85 Jahre (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1007. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Bei Gabe einer oralen Einzeldosis von 250 mg an gesunde Probanden wurden die Crizotinib-AUC_{inf} und -C_{max} durch eine fettreiche Mahlzeit um etwa 14 % verringert. Crizotinib kann mit oder ohne Mahlzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 2.1).

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

In-vitro-Studien an humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Crizotinib ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP2B6 und CYP3A ist (siehe Abschnitt 4.5). *In-vitro*-Studien wiesen nach, dass klinische Arzneimittelwechselwirkungen durch Crizotinib-vermittelte Hemmung des Metabolismus von

Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 sind, unwahrscheinlich sind.

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

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

Elimination

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate für Transporter sind

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

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

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

Wirkung auf andere Transportproteine

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

Pharmakokinetik besonderer Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leichter (60 ≤ CLcr < 90 ml/min) und mäßiger (30 ≤ CLcr < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung wurden in die einarmigen Studien 1001 und 1005 eingeschlossen. Es wurde der Einfluss der Nierenfunktion, gemessen als CLcr zu Studienbeginn, auf die beobachteten minimalen Crizotinibkonzentrationen im *Steady State* ($C_{trough, ss}$) bewertet. In Studie 1001 waren bei Patienten mit leichter (n = 35) und 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) und 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 CLcr keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Crizotinib hatte. Aufgrund des geringen Ausmaßes der Steigerung der Crizotinib-Exposition (5 bis 15 %) wird keine Anpassung der Initialdosis für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung empfohlen.

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

Alter

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

In Studien mit 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 nicht asiatischer 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 und B hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Crizotinib zur Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei allen Patienten bestimmt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. Nach einer Einzeldosis und im *Steady State* wurden nacheinander 3 EKGs aufgenommen, um die Wirkung von Crizotinib auf das QT-Intervall zu untersuchen. Bei 32 von 1.560 Patienten (2,1 %) fand sich 1 QTcF ≥ 500 ms, und 76 von 1.520 Patienten (5,0 %) 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 einen Anstieg für QTcF von ≥ 30 bis < 60 ms und 1 Patient (2 %) hatte einen Anstieg für QTcF von ≥ 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert. 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 legt einen Zusammenhang zwischen Crizotinib-Plasmakonzentrationen und QTc nahe. Zudem wurde festgestellt, dass eine Verminderung der Herzfrequenz mit einem Anstieg der Crizotinib-Plasmakonzentration assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4), wobei die maximale mittlere Verminderung nach 8 Stunden an Tag 1 des Zyklus 2 bei 17,8 Schlägen/Minute (bpm) lag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Crizotinib durchgeführt.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

XALKORI 200 mg Hartkapseln
HDPE-Flaschen mit einem Polypropylenverschluss mit je 60 Hartkapseln
PVC-Folien-Blisterpackungen mit 10 Hartkapseln

Jeder Umkarton enthält 60 Hartkapseln.

XALKORI 250 mg Hartkapseln
HDPE-Flaschen mit einem Polypropylenverschluss mit je 60 Hartkapseln
PVC-Folien-Blisterpackungen mit 10 Hartkapseln

Jeder Umkarton enthält 60 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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: 17. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

Das Lehrmaterial muss Folgendes beinhalten:

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

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

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

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

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

Beschreibung	**Fällig am**
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den OS-Status der Studie A8081007 aktualisieren und die endgültigen Daten innerhalb von 9 Monaten, nachdem die erforderlichen 238 OS-Ereignisse erreicht wurden, vorlegen. Der CSR sollte auch eine detaillierte Sicherheitsanalyse beinhalten.	Q2 2016

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 200 mg Hartkapseln
Crizotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Crizotinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/793/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XALKORI 200 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DES BLISTERS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 200 mg Hartkapseln
Crizotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Crizotinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/793/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XALKORI 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 200 mg Hartkapseln
Crizotinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
EXP {on multilingual packs}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot {on multilingual packs}

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 250 mg Hartkapseln
Crizotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Crizotinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/793/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XALKORI 250 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DES BLISTERS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 250 mg Hartkapseln
Crizotinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Crizotinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/793/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XALKORI 250 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 250 mg Hartkapseln
Crizotinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Ltd (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
EXP {on multilingual packs}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot {on multilingual packs}

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

XALKORI 200 mg Hartkapseln
XALKORI 250 mg Hartkapseln
Crizotinib

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist XALKORI und wofür wird es angewendet?

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

XALKORI kann Ihnen als Erstbehandlung verschrieben werden, falls Sie an Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium leiden.

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

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

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

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

XALKORI darf nicht eingenommen werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Sprechen Sie nach Einnahme von XALKORI sofort mit Ihrem Arzt:

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von XALKORI zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von XALKORI verringern:

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

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

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

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

Orale Kontrazeptiva (Verhütungsmittel zum Einnehmen)

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

Einnahme von XALKORI zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist XALKORI einzunehmen?

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

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

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

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

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

Wenn Sie die Einnahme von XALKORI vergessen haben

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

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

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

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

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

Wenn Sie die Einnahme von XALKORI abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

- **Leberversagen**
  Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie sich müder fühlen als gewöhnlich, sich Ihre Haut und das Weiße des Auges gelb färben, Ihr Urin dunkel oder braun wird (Farbe von Tee), Sie Übelkeit, Erbrechen oder verminderten Appetit haben, Sie Schmerzen auf der rechten Bauchseite haben, Sie an Juckreiz leiden oder leichter als gewöhnlich blaue Flecken bekommen. Ihr Arzt wird möglicherweise Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion zu

prüfen; falls die Werte bei diesen Blutuntersuchungen nicht normal sind, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, die XALKORI-Dosis zu verringern oder Ihre Behandlung zu beenden.

- **Lungenentzündung**
  Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie Schwierigkeiten beim Atmen haben, insbesondere in Verbindung mit Husten oder Fieber.

- **Reduzierung der Anzahl weißer Blutkörperchen (inklusive der Neutrophilen)**
  Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie Fieber oder eine Infektion entwickeln. Ihr Arzt wird möglicherweise Blutuntersuchungen durchführen; falls die Werte bei diesen Blutuntersuchungen nicht normal sind, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, die XALKORI-Dosis zu reduzieren.

- **Benommenheit, Ohnmacht oder Beschwerden im Brustkorb**.
  Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, die Anzeichen von Veränderungen der elektrischen Aktivität (dargestellt auf dem Elektrokardiogramm) oder eines anormalen Rhythmus des Herzens sein können. Ihr Arzt wird möglicherweise Elektrokardiogramme aufnehmen, um zu prüfen, dass keine Probleme mit Ihrem Herzen während der Behandlung mit XALKORI auftreten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen mit XALKORI können sein:

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

- Sehstörungen (Sehen von Lichtblitzen, verschwommenes Sehen und Doppeltsehen; diese setzen oft früh nach Behandlungsbeginn mit XALKORI ein)
- Magenverstimmung, einschließlich Erbrechen, Durchfall und Übelkeit
- Ödeme (übermäßige Flüssigkeit im Körpergewebe, welche zu Schwellung von Händen und Füßen führt)
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- abnormale Werte bei Blutuntersuchungen zur Leberfunktion
- verminderter Appetit
- Müdigkeit
- Schwindel
- Neuropathie (Gefühl von Taubheit oder Kribbeln in den Gelenken oder Extremitäten)
- Veränderungen des Geschmackssinns
- Verringerung der Anzahl an roten Blutzellen (Anämie)
- Hautausschlag
- verminderte Herzfrequenz

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verdauungsstörung
- erhöhte Blutspiegel des Enzyms alkalische Phosphatase (ein Indikator für Funktionsstörung oder Verletzung eines Organs, insbesondere von Leber, Bauchspeicheldrüse, Knochen, Schilddrüse oder Gallenblase)
- Hypophosphatämie (niedrige Phosphatspiegel im Blut, die Verwirrung oder Muskelschwäche verursachen können)
- geschlossene Flüssigkeitssäckchen in den Nieren (Nierenzysten)
- Ohnmacht
- Herzinsuffizienz

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Durchbruch (Perforation) im Magen oder Darm

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist XALKORI aufzubewahren?

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was XALKORI enthält

– Der Wirkstoff von XALKORI ist Crizotinib. Die XALKORI-Kapseln werden in verschiedenen Stärken zur Verfügung gestellt.
  XALKORI 200 mg: Jede Kapsel enthält 200 mg Crizotinib.
  XALKORI 250 mg: Jede Kapsel enthält 250 mg Crizotinib.

– Die sonstigen Bestandteile sind:
  Kapselinhalt: Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei), Carboxymethylstärke-Natrium (Type A), Magnesiumstearat.
  Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).
  Drucktinte: Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Wie XALKORI aussieht und Inhalt der Packung

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.