

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

XALKORI 200 mg hårde kapsler
XALKORI 250 mg hårde kapsler

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning
XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning
XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

XALKORI 200 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 200 mg crizotinib.

XALKORI 250 mg hårde kapsler
Hver hård kapsel indeholder 250 mg crizotinib.

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning
Hver kapsel indeholder 20 mg crizotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel til åbning indeholder 6 mg saccharose.

XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning
Hver kapsel indeholder 50 mg crizotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel til åbning indeholder 14 mg saccharose.

XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning
Hver kapsel indeholder 150 mg crizotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel til åbning indeholder 43 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

XALKORI 200 mg hårde kapsler
Hvid og pink hård kapsel, der er mærket med "Pfizer" på overdelen og "CRZ 200" på underdelen.

XALKORI 250 mg hårde kapsler
Pink hård kapsel, der er mærket med "Pfizer" på overdelen og "CRZ 250" på underdelen.

Granulat i kapsler til åbning

Granulatet er hvidt til grålighvidt og leveres i en uigennemsigtig hård kapsel.

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning
Lyseblå overdel, der er mærket med "Pfizer" med sort blæk og en hvid underdel, der er mærket med "CRZ 20" med sort blæk.

XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning

Grå overdel, der er mærket med "Pfizer" med sort blæk og en lysegrå underdel, der er mærket med "CRZ 50" med sort blæk.

XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning

Lyseblå overdel, der er mærket med "Pfizer" med sort blæk og en lyseblå underdel, der er mærket med "CRZ 150" med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

XALKORI som monoterapi er indiceret til:

- 1. linje-behandling af voksne med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)
- Behandling af voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)
- Behandling af voksne med ROS1-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)
- Behandling af pædiatriske patienter (i alderen ≥ 1 til <18 år) med recidiverende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase-positivt (ALK-positivt) storcellet lymfom (ALCL)
- Behandling af pædiatriske patienter (i alderen ≥ 1 til <18 år) med recidiverende eller refraktær anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) inoperabel inflammatorisk myofibroblasttumor (IMT)

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med XALKORI skal initieres og superviseres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

ALK- og ROS1-analyse

En præcis og valideret test for enten ALK eller ROS1 er vigtig for selektion af patienter til XALKORI-behandling (se pkt. 5.1 for information om analyser benyttet i kliniske studier).

ALK-positiv NSCLC-, ROS1-positiv NSCLC-, ALK-positiv ALCL- eller ALK-positiv IMT-status skal konstateres, inden behandling med crizotinib indledes. Vurderingen bør udføres af laboratorier med tilstrækkelig kompetence inden for den anvendte analyse (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC

Den anbefalede dosis af crizotinib er 250 mg 2 gange dagligt (500 mg dagligt) indtaget kontinuerligt.

Pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT

Den anbefalede startdosisplan for crizotinib til pædiatriske patienter er baseret på legemsoverfladeareal (BSA). Den anbefalede dosis af crizotinib til pædiatriske patienter med ALCL eller IMT er 280 mg/m² oralt 2 gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den anbefalede dosering til pædiatriske patienter med BSA $\geq 1,34$ m² er angivet i skema 1. Hvis det er nødvendigt, kan den ønskede dosis opnås ved at kombinere crizotinib-kapsler af forskellige styrker.

Skema 1. Pædiatriske patienter med legemsoverfladeareal (BSA) $\geq 1,34 \text{ m}^2$: Anbefalet startdosis af crizotinib-kapsler*

Legemsoverfladeareal (BSA) **	Dosis (to gange dagligt)	Samlet daglig dosis
1,34 – 1,51 m^2	400 mg (2 × 200 mg kapsel)	800 mg
1,52 – 1,69 m^2	450 mg (1 × 200 mg kapsel + 1 × 250 mg kapsel)	900 mg
$\geq 1,70 \text{ m}^2$	500 mg (2 × 250 mg kapsel)	1.000 mg

* Henviser til XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler.

** For pædiatriske patienter med BSA < 1,34 m^2 henvises der til skema 2.

Til pædiatriske patienter med BSA < 1,34 m^2 skal XALKORI-formuleringen med granulat i kapsler til åbning anvendes. Den anbefalede dosering til pædiatriske patienter med BSA < 1,34 m^2 er angivet i skema 2.

Granulatet er indkapslet i 3 doseringsstyrker: 20 mg, 50 mg og 150 mg crizotinib. Hvis det er nødvendigt, kan den ønskede dosis opnås ved at kombinere forskellige styrker af crizotinib-granulat i kapsler til åbning. Der er ikke behov for mere end 4 kapsler til en enkelt dosis (se skema 2).

Skema 2. Pædiatriske patienter med legemsoverfladeareal (BSA) på 0,38 m^2 til 1,33 m^2 : Anbefalet startdosis af crizotinib-kapsler*

Legemsoverfladeareal (BSA) *	Dosis (to gange dagligt)	Samlet daglig dosis
0,38 til 0,46 m^2	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50mg)	240 mg
0,47 til 0,51 m^2	140 mg (2 × 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
0,52 til 0,61 m^2	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,62 til 0,80 m^2	200 mg (1 × 50 mg + 1×150 mg)	400 mg
0,81 til 0,97 m^2	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
0,98 til 1,16 m^2	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
1,17 til 1,33 m^2	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* Henviser til 20 mg, 50 mg og 150 mg crizotinib-granulat i kapsler til åbning.

** Den anbefalede dosis til patienter med et BSA under 0,38 m^2 er ikke blevet fastlagt. For pædiatriske patienter med BSA $\geq 1,34 \text{ m}^2$ henvises der til skema 1.

Administration af crizotinib til pædiatriske patienter skal ske under opsyn af en voksen.

Dosisjustering

Det kan være nødvendigt at pausere behandlingen eller reducere dosis ud fra individuel sikkerhed og tolerance.

Voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC

I kliniske studier hos 1.722 voksne patienter behandlet med crizotinib for enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC var de hyppigste bivirkninger ($\geq 3\%$) i forbindelse med afbrydelse af behandlingen neutropeni, aminotransferasesstigning, opkastning og kvalme. De hyppigste bivirkninger ($\geq 3\%$) i forbindelse med dosisnedsættelse var aminotransferasesstigning og neutropeni. Ved behov bør dosis af crizotinib nedsættes som angivet herunder for patienter behandlet med crizotinib 250 mg oralt 2 gange dagligt.

- Første dosisreduktion: XALKORI 200 mg oralt 2 gange dagligt
- Anden dosisreduktion: XALKORI 250 mg oralt 1 gang dagligt
- Permanent seponering, hvis XALKORI 250 mg oralt 1 gang dagligt ikke tolereres

Vejledning om dosisreduktion for hæmatologisk toksicitet og non-hæmatologisk toksicitet kan ses i skema 3 og 4. Vejledningen om dosisreduktion i skema 3 og 4 følges for patienter, som behandles med en lavere dosis crizotinib end 250 mg 2 gange dagligt.

Skema 3. Voksne patienter: XALKORI dosisjustering – hæmatologisk toksicitet^{a,b}

CTCAE ^c -grad	XALKORI-behandling
Grad 3	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2 , herefter genoptages samme doseringsplan
Grad 4	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2 , herefter genoptages ved den næste lavere dosis ^{d,e}

^a. Bortset fra lymfopeni (medmindre dette er forbundet med kliniske hændelser, fx opportunistiske infektioner).

^b. Se desuden pkt. 4.4 og 4.8 vedrørende patienter, der udvikler neutropeni og leukopeni.

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

^d. I tilfælde af genopblussen, holdes pause indtil forbedring til grad ≤ 2 , herefter genoptages dosering med 250 mg 1 gang daglig. Ved tilbagevendende opblussen af grad 4 seponeres behandlingen med XALKORI permanent.

^e. Patienter, som blev behandlet med 250 mg 1 gang dagligt, eller hvis dosis blev nedsat til 250 mg 1 gang dagligt, skal have behandlingen seponeret under evaluering.

Skema 4. Voksne patienter: XALKORI dosisjustering – non-hæmatologisk toksicitet

CTCAE ^a -grad	XALKORI-behandling
Grad 3 eller 4 alanin-aminotransferase (ALAT)- eller aspartat-aminotransferase (ASAT)-stigning med grad ≤ 1 total bilirubin	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> , herefter genoptages dosering med 250 mg en gang dagligt med stigning til 200 mg 2 gange dagligt, hvis det tolereres klinisk ^{b,c}
Grad 2, 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigning med samtidig grad 2, 3 eller 4 total bilirubin-stigning (uden kolestase eller hæmolyse)	Permanent seponering
Alle grader interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis	Hold pause ved mistanke om ILD/pneumonitis, og seponer permanent, hvis behandlingsrelateret ILD/pneumonitis diagnosticeres ^d
Grad 3 QTc forlængelse	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 1 , elektrolytter kontrolleres og korrigeres om nødvendigt, herefter genoptages dosering med den næste lavere dosis ^{b,c}
Grad 4 QTc forlængelse	Permanent seponering

CTCAE ^a -grad	XALKORI-behandling
Grad 2, 3 bradykardi ^{d,e} Symptomatisk, kan være alvorlig og klinisk signifikant, medicinsk intervention er indiceret	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 1 eller til hjertefrekvens på 60 eller derover Vurder samtidigt administrerede lægemidler, der er kendt for at forårsage bradykardi, samt antihypertensive lægemidler Hvis der findes samtidigt administrerede lægemidler, der bidrager til bradykardi, og disse seponeres, eller deres dosis nedsættes, genoptages behandlingen med den tidligere dosis XALKORI efter forbedring til grad ≤ 1 eller til hjertefrekvens på 60 eller derover Hvis der ikke findes samtidigt administrerede lægemidler, der bidrager til bradykardi, eller hvis samtidigt administrerede lægemidler ikke seponeres eller sættes ned i dosis, genoptages behandlingen med nedsat dosis ^c XALKORI efter forbedring til grad ≤ 1 eller til hjertefrekvens på 60 eller derover
Grad 4 bradykardi ^{d,e,f} Livstruende konsekvenser, akut intervention er indiceret.	Seponer permanent, hvis der ikke samtidigt er blevet administreret lægemidler, der bidrager til bradykardi. Hvis der findes samtidigt administrerede lægemidler, der bidrager til bradykardi, og disse seponeres, eller deres dosis nedsættes, genoptages behandlingen med 250 mg en gang dagligt ^c efter forbedring til grad ≤ 1 eller til hjertefrekvens på 60 eller derover med hyppig monitorering
Grad 4 øjne (synstab)	Seponér ved evaluering af alvorligt synstab

^a. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.

^b. Ved tilbagevendende opblussen af grad ≥ 3 seponeres XALKORI permanent. Se pkt. 4.4 og 4.8.

^c. Patienter, som blev behandlet med 250 mg 1 gang dagligt, eller hvis dosis blev nedsat til 250 mg 1 gang dagligt, skal have behandlingen seponeret under evalueringen.

^d. Se pkt. 4.4 og 4.8.

^e. Hjertefrekvens under 60 slag pr. minut.

^f. Permanent seponering ved genopblussen.

Pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT

Hvis en dosisreduktion er nødvendig hos en pædiatrisk patient, der behandles med den anbefalede startdosis, skal XALKORI-dosis for pædiatriske patienter med BSA $\geq 1,34$ m² reduceres som vist i skema 5.

Skema 5. Pædiatriske patienter med legemsoverfladeareal (BSA) $\geq 1,34$ m²: Anbefalede dosisreduktioner for XALKORI-kapsler*

Legemsoverfladeareal (BSA)**	Første dosisreduktion		Anden dosisreduktion***	
	Dosis (To gange dagligt*)	Samlet daglig dosis	Dosis (To gange dagligt*)	Samlet daglig dosis
1,34 – 1,69 m ²	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
$\geq 1,70$ m ²	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

* Henviser til XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler.

** For pædiatriske patienter med BSA < 1,34 m² henvises der til skema 6.

*** Seponer permanent hos patienter, som ikke tolererer crizotinib efter 2 dosisreduktioner.

Hvis en dosisreduktion er påkrævet for pædiatriske patienter behandlet med den anbefalede startdosis, skal dosis af XALKORI til pædiatriske patienter med BSA < 1,34 m² reduceres som vist i skema 6.

**Skema 6. Pædiatriske patienter med legemsoverfladeareal (BSA) på 0,38 m² til 1,33 m²:
Anbefalede dosisreduktioner af XALKORI-granulat***

Legemsoverfladeareal (BSA)**	Første dosisreduktion		Anden dosisreduktion***	
	Dosis (To gange dagligt)	Samlet daglig dosis	Dosis (To gange dagligt)	Samlet daglig dosis
0,38 til 0,46 m ²	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg	70 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg)	140 mg
0,47 til 0,51 m ²	100 mg (2 × 50 mg)	200 mg	80 mg (4 × 20 mg)	160 mg
0,52 til 0,61 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg
0,62 til 0,80 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,81 til 0,97 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,98 til 1,16 m ²	220 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	440 mg	170 mg (1 × 20 mg + 1 × 150 mg)	340 mg
1,17 til 1,33 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg

* Henviser til 20 mg, 50 mg og 150 mg crizotinib som granulat i kapsler til åbning.

** For pædiatriske patienter med BSA ≥ 1,34 m² henvises der til skema 5.

*** Seponer permanent hos patienter, som ikke tolererer crizotinib efter 2 dosisreduktioner.

Anbefalede dosisjusteringer ved hæmatologiske og non-hæmatologiske bivirkninger hos pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT er angivet henholdsvis i skema 7 og 8.

Skema 7. Pædiatriske patienter: XALKORI-dosisjustering ved hæmatologiske bivirkninger

CTCAE ^a -grad	XALKORI-dosering
Absolut neutrofilital (ANC)	
Grad 4 nedsat neutrofilital	Første forekomst: Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2, og genoptag herefter med næste lavere dosis. Anden forekomst: Seponer permanent ved genopblussen kompliceret af febril neutropeni eller infektion. Ved ukompliceret grad 4 neutropeni: Seponer enten dosering permanent eller hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2, og genoptag herefter med næste lavere dosis.^b
Trombocytal	
Grad 3 nedsat trombocytal (med samtidig blødning)	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2 , og genoptag herefter med samme dosis.
Grad 4 nedsat trombocytal	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2 , og genoptag herefter med næste lavere dosis. Seponer permanent ved genopblussen.
Anæmi	
Grad 3	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2 , og genoptag herefter med samme dosis.
Grad 4	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 2 , og genoptag herefter med næste lavere dosis. Seponer permanent ved genopblussen.

a. Grad baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.

b. Seponer permanent hos patienter, som ikke tolererer XALKORI efter 2 dosisreduktioner, medmindre andet er angivet i skema 5 og 6.

Det anbefales at monitorere komplette blodtal, herunder differentialetælling, ugentligt i den første måned af behandlingen og derefter som minimum hver måned. Monitorering skal ske hyppigere, hvis der forekommer grad 3 eller 4 abnormiteter, feber eller infektion.

Skema 8. Pædiatriske patienter: XALKORI dosisjustering ved non-hæmatologiske bivirkninger

CTCAE ^a -grad	XALKORI-dosering
Grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigning med grad ≤ 1 total bilirubin	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 1 , og genoptag herefter med næste lavere dosis.
Grad 2, 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigning med samtidig grad 2, 3 eller 4 total bilirubin-stigning (uden kolestase eller hæmolyse)	Seponer permanent.
Lægemeddelrelateret interstitiel lungesygdom/pneumonitis uanset grad	Seponer permanent.
Grad 3 QTc-forlængelse	Hold pause indtil forbedring til <i>baseline</i> eller til QTc under 481 ms, og genoptag herefter med næste lavere dosis.
Grad 4 QTc-forlængelse	Seponer permanent.
Grade 2, 3 bradykardi ^b Symptomatisk, kan være alvorlig og klinisk signifikant, medicinsk intervention er indiceret	Hold pause indtil forbedring til en hjertefrekvens i hvile i overensstemmelse med patientens alder (baseret på 2,5-percentilen ifølge aldersspecifikke normer) som følger: 1 til < 2 år: 91 bpm eller derover 2 til 3 år: 82 bpm eller derover 4 til 5 år: 72 bpm eller derover 6 til 8 år: 64 bpm eller derover > 8 år: 60 bpm eller derover

CTCAE ^a -grad	XALKORI-dosering
Grad 4 bradykardi ^{b,c} Livstruende konsekvenser, akut intervention er indiceret	Seponer permanent, hvis der ikke samtidigt er blevet administreret lægemidler, der bidrager til bradykardi. Hvis der findes samtidigt administrerede lægemidler, der bidrager til bradykardi, og disse seponeres, eller deres dosis nedsættes, genoptages behandlingen med det andet dosisreduktionsniveau i skema 5 ^c efter forbedring til grad ≤ 1 eller til de kriterier for hjerterefrekvens, der er angivet for behandling af symptomatisk eller alvorlig, medicinsk signifikant bradykardi, med hyppig monitorering.
Grad 3 kvalme Utilstrækkeligt oralt indtag i mere end 3 dage, medicinsk intervention nødvendig	Grad 3 (på trods af maksimal medicinsk behandling): Hold pause indtil afhjælpning, og genoptag derefter ved næste lavere dosisniveau. ^d
Grad 3, 4 opkastning Flere end 6 episoder på 24 timer i mere end 3 dage, medicinsk intervention nødvendig, dvs. sondeernæring eller hospitalsindlæggelse; livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret	Grad 3 eller 4 (på trods af maksimal medicinsk behandling): Hold pause indtil afhjælpning, og genoptag derefter ved næste lavere dosisniveau. ^d
Grad 3, 4 diarré Stigning til 7 eller flere ekstra afføringer pr. dag i forhold til <i>baseline</i> , inkontinens, hospitalsindlæggelse indiceret; livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret	Grad 3 eller 4 (på trods af maksimal medicinsk behandling): Hold pause indtil afhjælpning, og genoptag derefter ved næste lavere dosisniveau. ^d
Øjenlidelse af grad 1 (lette symptomer), 2 (moderate symptomer, som påvirker evnen til at udføre alderssvarende dagligdags aktiviteter)	Grad 1 eller 2: Monitorér symptomer, og rapporter alle symptomer til en øjenspecialist. Overvej dosisreduktion ved grad 2 øjenlidelse.
Grad 3, 4 øjenlidelse (synstab, markant synsnedsættelse)	Grad 3 eller 4: Hold pause indtil udredning af svært synstab. Seponer permanent, hvis der ikke findes en anden årsag ved udredningen.

a. Grad baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.

b. Hjerterefrekvens i hvile under 2,5-percentilen ifølge aldersspecifikke normer.

c. Seponer permanent ved genopblussen.

d. Seponer permanent hos patienter, som ikke tolererer crizotinib efter 2 dosisreduktioner, medmindre andet er angivet i skema 5 og 6.

Nedsat leverfunktion

Crizotinib metaboliseres i stort omfang i leveren. Crizotinib skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se skema 4 og 8 og pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Justeringer hos voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC
 Baseret på National Cancer Institute (NCI) klassifikationen anbefales justering af startdosis af crizotinib ikke hos patienter med let nedsat leverfunktion (ASAT > over øvre normalgrænse (ULN) og total bilirubin $\leq$ ULN eller en enhver ASAT og total bilirubin $>$ ULN men $\leq 1,5 \times$ ULN). Til patienter med moderat nedsat leverfunktion (enhver ASAT og total bilirubin $> 1,5 \times$ ULN og $\leq 3 \times$ ULN) anbefales en startdosis på 200 mg to gange dagligt. Til patienter med svært nedsat leverfunktion (enhver ASAT og total bilirubin $> 3 \times$ ULN) anbefales en startdosis på 250 mg en gang dagligt (se pkt. 5.2). Dosisjustering af crizotinib ifølge Child-Pugh klassifikation er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Justeringer hos pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT

Justeringer hos pædiatriske patienter er baseret på det kliniske studie, der er gennemført med voksne patienter (se pkt. 5.2). Startdosis af crizotinib bør ikke justeres hos patienter med let nedsat leverfunktion (enten ASAT >ULN og total bilirubin $\leq$ ULN eller enhver ASAT og total bilirubin >ULN men $\leq 1,5 \times$ ULN), Den anbefalede startdosis af crizotinib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (enhver ASAT og total bilirubin $> 1,5 \times$ ULN og $\leq 3 \times$ ULN) er den første dosisreduktion baseret på BSA som vist i skema 5 og 6. Den anbefalede startdosis af crizotinib hos patienter med svært nedsat leverfunktion (enhver ASAT og total bilirubin $> 3 \times$ ULN) er den anden dosisreduktion baseret på BSA som vist i skema 5 og 6.

Nedsat nyrefunktion

Justeringer hos voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC
Justering af startdosis er ikke nødvendig hos patienter med let ($60 \leq$ kreatininclearance $[CL_{cr}] < 90$ ml/min) eller moderat ($30 \leq [CL_{cr}] < 60$ ml/min) nedsat nyrefunktion, da den farmakokinetiske populationsanalyse ikke viste nogen ændringer af klinisk betydning i *steady state* crizotinib-eksponeringen hos disse patienter. Plasmakoncentrationen af crizotinib kan være forhøjet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min). Startdosis bør justeres til 250 mg oralt 1 gang dagligt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som ikke kræver peritonealdialyse eller hæmodialyse. Afhængigt af individuel sikkerhed og tolerabilitet kan dosis eventuelt øges til 200 mg 2 gange dagligt efter mindst 4 ugers behandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Justeringer hos pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT
Justeringer hos pædiatriske patienter er baseret på oplysninger om voksne patienter (se pkt. 5.2).
Justering af startdosis er ikke nødvendig hos patienter med let ($60 \leq$ kreatininclearance $[CL_{cr}] < 90$ ml/min) eller moderat ($30 \leq CL_{cr} < 60$ ml/min) nedsat nyrefunktion beregnet med Schwartz-ligningen. Den anbefalede startdosis af crizotinib hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min), som ikke er dialysekrævende, er den anden dosisreduktion baseret på BSA som vist i skema 5 og 6. Dosis kan øges til den første dosisreduktion baseret på BSA som vist i skema 5 og 6 og på den enkelte patients sikkerhed og tolerabilitet efter mindst 4 ugers behandling.

Ældre

Justering af startdosis er ikke nødvendig (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Crizotinibs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Crizotinibs sikkerhed og virkning er klarlagt hos pædiatriske patienter, som har recidiverende eller refraktær systemisk ALK-positiv ALCL og er i alderen 3 til < 18 år, eller som har inoperabel, recidiverende eller refraktær ALK-positiv IMT og er i alderen 2 til < 18 år (se pkt. 4.8 og 5.1). Der foreligger ingen data om sikkerhed og virkning af crizotinib-behandling hos pædiatriske patienter under 3 år med ALK-positiv ALCL eller hos pædiatriske patienter under 2 år med ALK-positiv IMT.

Administration

Til oral anvendelse.

XALKORI kan tages enten efter et måltid eller i fastende tilstand. XALKORI granulatet må ikke strøs ud over maden. Grapefrugt og grapefrugtjuice bør undgås, da det kan øge plasmakoncentrationen af crizotinib. Perikon bør undgås, da det kan nedsætte plasmakoncentrationen af crizotinib (se pkt. 4.5).

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten eller omsorgspersonen kommer i tanke om det, medmindre der er under 6 timer til den næste planlagte dosis. Hvis det er tilfældet, må patienten ikke tage den glemte dosis. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler skal synkes hele, fortrinsvist med vand, og de må ikke knuses, opløses eller åbnes.

XALKORI granulat i kapsler til åbning

Granulatet i kapsler til åbning må ikke tygges, knuses eller strøs ud over mad. Kapselskallen må ikke sluges men skal åbnes med forsigtighed som følger:

- Kapslen holdes således, at påtrykket "Pfizer" vender opad. Bank på kapslen for at sikre, at alt granulatet befinder sig i den nederste halvdel af kapslen.
- Klem forsigtig bunden af kapslen.
- Drej kapslens overdel og underdel i hver sin retning, og træk de to dele fra hinanden for at åbne kapslen.
- Granulatet kan administreres på 2 forskellige måder efter åbning af kapslen/kapslerne:
 1. Ved at tømme indholdet direkte i patientens mund, ELLER
 2. Ved at tømme indholdet over i et tørt doseringshjælpemiddel, som forbrugeren selv skal fremskaffe (fx en ske, et medicinbæger). Granulatet administreres derefter oralt til patienten ved hjælp af doseringshjælpemidlet.
- Uanset hvilken af de to måder, der anvendes, skal kapslen bankes for at sikre, at alt granulatet bliver administreret.

Hvis hele den ordinerede dosis af granulat i kapsler til åbning ikke kan tages på én gang, skal granulatet i kapsler til åbning administreres i portioner, indtil hele den ordinerede dosis er givet. Umiddelbart efter administration af hver af portionerne skal der gives en passende mængde vand for at sikre, at alt lægemidlet synkes. Så snart lægemidlet er blevet taget, kan patienten indtage anden væske eller mad (med de undtagelser, der er nævnt i pkt. 4.5, *Lægemidler, som kan øge plasmakonzentrationen af crizotinib*).

Detaljerede piktogrammer der viser, hvordan granulatet i kapsler til åbning administreres, findes i indlægssedlen.

Pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT

Det anbefales at anvende antiemetika inden og under behandlingen med crizotinib for at forebygge kvalme og opkastning hos pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT. Standard-antiemetika og -obstipantia anbefales til behandling af gastrointestinale toksiciteter. Understøttende behandling såsom intravenøs eller oral hydrering, elektrolyttilskud og ernæringsstøtte anbefales som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering af ALK- og ROS1-status

Når en patients ALK- eller ROS1-status vurderes, er det vigtigt at vælge en velvalideret og solid metode for at undgå falsk negative eller falsk positive bestemmelser.

Levertoksicitet

Der er set lægemiddelinduceret levertoksicitet (herunder dødelige tilfælde hos voksne patienter) hos patienter, der blev behandlet med crizotinib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Leverfunktionsundersøgelse, herunder test for ALAT, ASAT- og bilirubinstigninger, skal udføres hver uge de første 2 behandlingsmåneder, og derefter 1 gang om måneden samt hvis det er klinisk nødvendigt, med hyppigere undersøgelser ved grad 2, 3 eller 4 stigninger. Se pkt. 4.2 angående patienter, som udvikler aminotransferasesstigninger.

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Alvorlig, livstruende eller dødelig ILD/pneumonitis kan opstå hos patienter, der behandles med crizotinib. Patienter med lungesymptomer, der kan tyde på ILD/pneumonitis, skal observeres. Behandlingen med crizotinib skal afbrydes, hvis der er mistanke om ILD/pneumonitis. Lægemiddelinduceret ILD/pneumonitis bør overvejes som differentialdiagnose hos patienter med ILD-lignende tilstande såsom pneumonitis, strålepneumonitis, allergisk alveolitis, interstitiel pneumonitis, lungefibrose, akut respiratorisk distress-syndrom (ARDS), alveolitis, lungeinfiltration, pneumoni, lungeødemer, kronisk obstruktiv lungesygdom, pleuraeffusion, aspirationspneumoni, bronchitis, bronchiolitis obliterans og bronkiektase. Andre mulige årsager til ILD/pneumonitis skal udelukkes, og crizotinib skal seponeres permanent hos patienter, som diagnosticeres med behandlingsrelateret ILD/pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forlængelse af QT-intervallet

Der er set QTc-forlængelse i kliniske studier hos patienter, behandlet med crizotinib (se pkt. 4.8 og 5.2), hvilket kan medføre øget risiko for ventrikulær takyarytmier (fx *torsades de pointes*) eller pludselig død. Fordele og mulige risici ved crizotinib skal overvejes før behandlingen indledes hos patienter med præeksisterende bradykardi, som tidligere har haft eller er disponeret for QTc-forlængelse, som tager antiarytmika eller andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet, og hos patienter med relevant præeksisterende hjertesygdom og/eller elektrolytforstyrrelser. Crizotinib skal administreres med forsigtighed hos disse patienter, og periodisk monitorering med elektrokardiogram (ekg), af elektrolytter og af nyrefunktion er påkrævet. Det anbefales, at patienterne får taget ekg og målt elektrolytter (fx calcium, magnesium og kalium) så sent som muligt inden den første dosis og periodisk monitoreres for elektrolytter og får taget ekg især i starten af behandlingen i tilfælde af opkastning, diarré, dehydrering eller nedsat nyrefunktion. Korreger elektrolytter efter behov. Hvis QTc forlænges ≥ 60 ms i forhold til *baseline*, men QTc er < 500 ms, skal behandlingen med crizotinib afbrydes, og en kardiolog konsulteres. Hvis QTc forlænges til ≥ 500 ms, skal en kardiolog straks konsulteres. Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2, hvis patienten udvikler forlænget QT-interval.

Bradykardi

I kliniske studier sås bradykardi af enhver årsag hos 13% af de voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC og hos 17% af de pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT, der blev behandlet med crizotinib. Symptomatisk bradykardi (fx synkope, svimmelhed eller hypotension) kan opstå hos patienter, der får crizotinib. Den fulde virkning af crizotinib med hensyn til nedsat hjerterefrekvens vil muligvis først vise sig flere uger efter behandlingsstart. Undgå så vidt det er muligt at bruge crizotinib i kombination med andre lægemidler, der kan give bradykardi (fx beta-blokkere, non-dihydropyridin calciumantagonister såsom verapamil og diltiazem, clonidin, digoxin), på grund af den øgede risiko for symptomatisk bradykardi. Monitorer hjerterefrekvens og blodtryk regelmæssigt. Dosisjustering er ikke nødvendig i tilfælde med asymptomatisk bradykardi. Behandling af patienter, der udvikler symptomatisk bradykardi, fremgår af afsnittene Dosisjustering og Bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hjertesvigt

Der er set alvorligt, livstruende og dødeligt hjertesvigt hos voksne patienter i kliniske studier og efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Patienter med eller uden præ-eksisterende hjertesygdom, som bliver behandlet med crizotinib, skal monitoreres for symptomer på hjertesvigt (åndenød, ødemer, hurtig vægtøgning pga. væskeretention). Det bør overvejes midlertidigt at pausere behandlingen, nedsætte dosis eller seponere behandlingen, hvis nævnte symptomer opstår.

Neutropeni og leukopeni

I kliniske studier med crizotinib hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC blev grad 3 eller 4 neutropeni indberettet med hyppigheden meget almindelig (12%). I kliniske studier med crizotinib hos pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT blev grad 3 eller 4 neutropeni indberettet med hyppigheden meget almindelig (68%). Grad 3 eller 4 leukopeni er blevet indberettet som almindelig (3%) hos patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC og meget almindelig hos pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT (se pkt. 4.8). Færre end 0,5% af de voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC oplevede febril neutropeni i kliniske studier med crizotinib. Hos pædiatriske patienter med enten ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT blev febril neutropeni indberettet med hyppigheden almindelig hos én patient (2,4%). Fuldstændig blodtælling inklusive differentialtælling af hvide blodlegemer bør foretages, når det er klinisk påkrævet, med hyppigere gentestning ved afvigelser af sværhedsgrad 3 og 4, eller i tilfælde af feber eller infektion (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal perforation

Der er set gastrointestinal perforation i kliniske studier med crizotinib. Efter markedsføringen er der blevet rapporteret om tilfælde af gastrointestinal perforation med dødelig udgang ved brug af crizotinib (se pkt. 4.8).

Crizotinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der har risiko for gastrointestinal perforation (fx divertikulitis i anamnesen, metastaser i mave-tarm-kanalen, samtidig brug af lægemidler med en kendt risiko for gastrointestinal perforation).

Crizotinib bør seponeres hos patienter, der udvikler gastrointestinal perforation. Patienterne bør informeres om tidlige tegn på gastrointestinal perforation og rådes til hurtigt at henvende sig, hvis disse tegn forekommer.

Påvirkning af nyrerne

Der blev observeret stigning af blod-kreatinin og nedsat kreatininclearance hos patienter i kliniske studier med crizotinib. Der blev indberettet nyresvigt og akut nyresvigt hos patienter, som blev behandlet med crizotinib i kliniske studier og efter markedsføring. Der blev ligeledes observeret tilfælde med dødelig udgang, tilfælde som krævede hæmolyse og tilfælde af hyperkaliæmi grad 4 hos voksne patienter. Det anbefales at overvåge nyrefunktionen ved *baseline* og under behandling med crizotinib, med særlig opmærksomhed rettet mod patienter, med kendte risikofaktorer eller med nedsat nyrefunktion i anamnesen (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Dosis bør justeres hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som ikke kræver peritonealdialyse eller hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Påvirkning af synet

I kliniske studier med crizotinib hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (N=1.722) blev der rapporteret om synsfeltdefekt med synstab af grad 4 hos 4 (0,2%) patienter. Der er rapporteret om optisk atrofi og synsnervelidelse som mulige årsager til synstab.

I kliniske studier med crizotinib hos pædiatriske patienter med enten ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT forekom synslidelser hos 25 af 41 (61%) af de pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

Hos pædiatriske patienter med ALCL eller IMT skal der foretages en oftalmologisk undersøgelse ved *baseline* inden påbegyndelse af crizotinib. Det anbefales at gennemføre opfølgende oftalmologiske undersøgelser, inklusive en nethindeundersøgelse, senest 1 måned efter påbegyndelse af crizotinib,

hver 3. måned herefter og ved alle nye synsrelaterede symptomer. Sundhedspersonalet skal informere patienten og dennes omsorgspersoner om symptomerne på okulær toksicitet og den potentielle risiko for synstab. Ved grad 2 synslidelser skal symptomerne monitoreres og indberettes til en øjenspecialist, og en dosisreduktion skal overvejes. Hold pause med crizotinib indtil udredning af enhver grad 3 eller 4 synslidelse, og seponer crizotinib permanent ved grad 3 eller 4 alvorligt synstab, medmindre der identificeres en anden årsag (se pkt. 4.2 skema 8).

Hos enhver patient med nyligt opstået alvorligt synstab (bedst korrigeret synsskarphehed på mindre end 6/60 på et eller begge øjne) skal behandlingen med crizotinib seponeres (se pkt. 4.2). Der skal udføres en oftalmologisk undersøgelse bestående af bedst korrigeret synsskarphehed, nethindefotografier, synsfelter, optisk kohærens tomografi (OCT) og andre relevante undersøgelser for nyligt opstået synstab og for andre synsrelaterede symptomer som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8). Der er utilstrækkelige oplysninger til at karakterisere risikoen ved at genoptage crizotinib-behandling hos patienter, som udvikler synsrelaterede symptomer eller synstab. Ved en beslutning om at genoptage crizotinib-behandling skal man tage de mulige fordele kontra risiciene for patienten i betragtning.

En oftalmologisk undersøgelse anbefales ved vedvarende synsforstyrrelser eller hvis disse progredierer (se pkt. 4.8).

Fotosensitivitet

Der er set fotosensitivitet hos patienter i behandling med Xalkori (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådgives om at undgå langvarig eksponering for sol, når de tager Xalkori, og om at bruge beskyttelse, når de opholder sig udendørs (fx beskyttende tøj og/eller solcreme).

Interaktioner med andre lægemidler

Administration af crizotinib sammen med potente CYP3A4-hæmmere eller sammen med potente eller moderate 3A4-induktorer bør undgås (se pkt. 4.5).

Administration af crizotinib sammen med CYP3A4-substrater med lille terapeutisk indeks bør undgås (se pkt. 4.5). Undgå at bruge crizotinib i kombination med andre lægemidler, der kan give bradykardi eller forlænge QT-intervallet, og/eller antiarytmika (se Forlængelse af QT-intervallet og Bradykardi under pkt. 4.4, og se pkt. 4.5).

Interaktion med føde

Grapefrugt eller grapefrugtjuice skal undgås under behandling med crizotinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Non-adenokarcinom histologi (NSCLC)

Der er få tilgængelige data fra patienter med ALK-positiv og ROS1-positiv NSCLC med non-adenokarcinom-histologi, herunder planocellulært karcinom (SCC) (se pkt. 5.1).

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 200 mg eller 250 mg kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

XALKORI granulat i kapsler til åbning

Saccharose

Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

Pædiatrisk population

Gastrointestinal toksicitet

Crizotinib kan forårsage svære gastrointestinale toksiciteter hos pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positivt IMT. Hos pædiatriske patienter med enten ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT forekom opkastning og diarré hos henholdsvis 95% og 85%.

Det anbefales at anvende antiemetika inden og under behandlingen med crizotinib for at forebygge kvalme og opkastning. Standard-antiemetika og -obstipantia anbefales til behandling af gastrointestinale toksiciteter. Hvis en pædiatrisk patient udvikler grad 3 kvalme, som varer i 3 dage, eller grad 3 eller 4 diarré eller opkastning på trods af maksimal medicinsk behandling, anbefales det at holde pause med crizotinib indtil afhjælpning og herefter genoptage crizotinib ved næste lavere dosisniveau. Understøttende behandling såsom hydrering, elektrolyttilskud og ernæringstilskud anbefales som klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier med andre lægemidler er udført hos voksne.

Farmakokinetiske interaktioner

Lægemidler, som kan øge plasmakoncentrationen af crizotinib

Administration af crizotinib sammen med potente CYP3A-hæmmere forventes at øge plasmakoncentrationen af crizotinib. Administration af en oral enkeltdosis crizotinib 150 mg under tilstedeværelse af ketoconazol (200 mg 2 gange dagligt), en kraftig CYP3A-hæmmer, medførte en stigning i plasmakoncentrationen af crizotinib med AUC fra starttid til uendelighed (AUC_{inf}) og maksimal plasmakoncentration (C_{max}), der var henholdsvis 3,2 og 1,4 gange større end dem, der ses, når crizotinib administreres alene.

Administration af gentagne doser crizotinib (250 mg 1 gang dagligt) sammen med gentagne doser itraconazol (200 mg 1 gang daglig), en stærk CYP3A-hæmmer, medførte en stigning i crizotinib *steady state* AUC_{tau} og C_{max} -værdier, der var henholdsvis cirka 1,6 og 1,3 gange større end dem, der ses, når crizotinib administreres alene.

Derfor bør samtidig administrering af kraftige CYP3A-hæmmere (herunder men ikke begrænset til atazanavir, ritonavir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin og erythromycin) undgås, medmindre den mulige fordel for patienten opvejer risikoen, i hvilket tilfælde patienten bør overvåges nøje for bivirkninger fra crizotinib (se pkt. 4.4).

Simulering af fysiologisk baseret farmakokinetik forudsiger en 17 % stigning i crizotinib *steady state* AUC efter behandling med moderate CYP3A-hæmmere som diltiazem eller verapamil. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af crizotinib og moderate CYP3A-hæmmere.

Grapefrugtjuice kan øge plasmakoncentrationen af crizotinib og bør derfor undgås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af crizotinib

Administration af gentagne doser crizotinib (250 mg 2 gange dagligt) sammen med gentagne doser af rifampicin (600 mg 1 gang dagligt) en kraftig CYP3A4-induktor, medførte et fald i crizotinib *steady state* AUC_{tau} og C_{max} -værdier på henholdsvis 84% og 79%, sammenlignet med når crizotinib administreres alene. Samtidig behandling med potente CYP3A-induktorer, inklusive (men ikke begrænset til) carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin og naturlægemidler som indeholder perikon bør undgås (se pkt. 4.4).

Virkingen af en moderat induktor herunder efavirenz eller rifabutin er ikke entydigt klarlagt. Denne kombination bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af lægemidler, der øger gastrisk pH

Crizotinibs vandopløselighed er pH-afhængig, og lav (sur) pH giver højere opløselighed.

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

Administration af en enkelt dosis på 250 mg crizotinib som kapsler efter behandling med 40 mg esomeprazol en gang dagligt i 5 dage resulterede i et fald på ca. 10% i den samlede crizotinib-eksponering (AUC_{inf}) og ingen ændring i den maksimale eksponering (C_{max}). Ændringen i den samlede eksponering blev ikke betragtet som klinisk betydningsfuld.

XALKORI granulat i kapsler til åbning

Administration af en enkelt dosis på 250 mg crizotinib som granulat i kapsler til åbning efter behandling med 40 mg esomeprazol en gang dagligt i 5 dage resulterede i et fald på ca. 19 % i den AUC_{inf} for crizotinib og et fald på 23 % i C_{max} . Ændringen i den samlede eksponering blev ikke betragtet som klinisk betydningsfuld.

En justering af startdosis er ikke nødvendig, når crizotinib administreres sammen med lægemidler, der øger gastrisk pH (såsom syrepumpehæmmere, H₂-blokkere eller antacida).

Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan påvirkes af crizotinib

Efter 28 dages behandling af cancer-patienter med 250 mg crizotinib 2 gange dagligt var AUC for oral midazolam 3,7 gange større end det AUC_{inf} , som ses når midazolam administreres alene. Dette antyder, at crizotinib er en moderat hæmmer af CYP3A. Derfor bør samtidig administration af crizotinib med CYP3A-substrater med smalt terapeutisk indeks, herunder (men ikke begrænset til) alfentanil, cisaprid, cyclosporin, ergotaminderivater, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus og tacrolimus undgås (se pkt. 4.4). Hvis kombinationen er nødvendig, bør dette ske under tæt klinisk monitorering.

In vitro studier antyder, at crizotinib er en CYP2B6-hæmmer. Dermed kan crizotinib potentielt øge plasmakoncentrationen af samtidig administrerede lægemidler, som metaboliseres af CYP2B6 (fx bupropion, efavirenz).

In vitro studier med humane hepatocytter antyder at crizotinib kan inducere pregnan-X-receptor (PXR)- og konstitutiv androstanreceptor (CAR)-regulerede enzymer (fx CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Der er imidlertid ikke observeret induktion *in vivo*, når crizotinib administreres samtidig med CYP3A-testsubstratet midazolam.

Der bør udvises forsigtighed, når crizotinib administreres samtidig med lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer. Bemærk at effekten af samtidig administreret oral kontraception kan være reduceret.

In vitro studier antyder, at crizotinib er en svag hæmmer af uridindiphosphat-glukuronosyltransferase (UGT)1A1 og UGT2B7. Dermed kan crizotinib potentielt øge plasmakoncentrationen af samtidig administrerede lægemidler, som overvejende metaboliseres af UGT1A1 (fx raltegravir, irinotecan) eller UGT2B7 (morphin, naloxon).

Baseret på *in vitro* studier forventes det, at crizotinib kan hæmme P-gp i tarmen. Derfor kan samtidig administration af crizotinib og lægemidler, som er substrat for P-gp (fx digoxin, dabigatran, colchicin, pravastatin), medføre øget virkning og øgede bivirkninger af disse lægemidler. Tæt klinisk overvågning anbefales, når crizotinib administreres samtidig med disse lægemidler.

Crizotinib er en hæmmer af organisk kationtransporter 1 og 2 (OCT1 og OCT2) *in vitro*. Crizotinib kan derfor potentielt øge plasmakoncentrationen af samtidig administrerede lægemidler, som er substrater for OCT1 eller OCT2 (fx metformin, procainamid).

Farmakodynamiske interaktioner

Forlænget QT-interval er set i kliniske studier med crizotinib. Derfor bør samtidig brug af crizotinib og lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet eller inducere Torsade de pointes (fx klasse IA [chinidin, disopyramid] eller klasse III [fx amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], methadon, cisaprid, moxifloxacin, antipsykotika etc.) overvejes nøje. QT-intervallet bør måles, når denne kombination anvendes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bradykardi er set under kliniske studier. Derfor bør crizotinib anvendes med forsigtighed på grund af risiko for udtalt bradykardi, når det anvendes sammen med lægemidler, der kan give bradykardi (fx non-dihydropyridin calciumantagonister såsom verapamil og diltiazem, beta-blokkere, clonidin, guanfacin, digoxin, mefloquin, acetylcholinesterase, pilocarpin) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fødedygtige alder bør rådes til at undgå at blive gravid under behandling med XALKORI.

Kontraception hos kvinder og mænd

Der bør anvendes sikker kontraception under behandlingen og mindst 90 dage efter afslutning af behandlingen (se pkt. 4.5).

Graviditet

XALKORI kan forårsage fosterskade, når det gives til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ingen data fra kliniske studier for anvendelse af crizotinib under graviditet. Dette lægemiddel må ikke anvendes under graviditet, medmindre moderens kliniske tilstand nødvendiggør behandling. Gravide kvinder eller patienter, der bliver gravide under behandling med crizotinib, eller mandlige patienter, der er partner med en gravid kvinde, skal oplyses om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om crizotinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Da der er risiko for bivirkninger hos det ammede barn, bør amning ophøre under behandling med XALKORI (se pkt. 5.3).

Fertilitet

På baggrund af ikke-kliniske sikkerhedsdata kan mænds og kvinders fertilitet påvirkes af behandling med XALKORI (se pkt. 5.3). Både mænd og kvinder bør søge råd om fertilitetsbevarelse før behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

XALKORI påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal udvises forsigtighed ved bilkørsel eller betjening af maskiner, hvis patienten oplever symptomatisk bradykardi (fx synkope, svimmelhed eller hypotension), synsforstyrrelser, eller træthed under behandling med XALKORI (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil hos voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC

De data, der er beskrevet herunder, afspejler XALKORI-eksponering hos 1.669 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC, som deltog i 2 randomiserede fase 3-studier (studie 1007 og 1014), og i 2 enkeltarmsstudier (studie 1001 og 1005), samt hos 53 patienter med ROS1-positiv fremskreden NSCLC, der deltog i enkeltarmsstudie 1001, i alt 1.722 patienter (se pkt. 5.1). Disse patienter fik en oral startdosis på 250 mg 2 gange dagligt kontinuerligt. I studie 1014 var den mediane varighed af studiebehandlingen 47 uger for patienter i crizotinib-armen (N=171); den mediane behandlingsvarighed var 23 uger for patienter, der overgik fra kemoterapi-armen til at få crizotinibbehandling (N=109). I studie 1007 var den mediane behandlingsvarighed 48 uger for patienter i crizotinib-armen (N=172). For ALK-positive NSCLC-patienter i studie 1001 (N=154) og 1005 (N=1.063) var den mediane behandlingsvarighed hhv. 57 og 45 uger. For ROS1-positive NSCLC-patienter i studie 1001 (N=53) var den mediane behandlingstid 101 uger.

De alvorligste bivirkninger hos 1.722 patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC var hepatotoksicitet, ILD/pneumonitis, neutropeni og forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.4). De hyppigste bivirkninger ($\geq 25\%$) hos patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC var synsforstyrrelser, kvalme, diarré, opkastning, ødemer, obstipation, stigning i aminotransferase, træthed, appetitløshed, svimmelhed og neuropati.

De hyppigste bivirkninger ($\geq 3\%$, uanset kausalitet) i forbindelse med behandlingsafbrydelse var neutropeni (11%), aminotransferasestigning (7%), opkastning (5%) og kvalme (4%). De hyppigste bivirkninger ($\geq 3\%$, uanset kausalitet) i forbindelse med dosisreduktion var aminotransferasestigning (4%) og neutropeni (3%). Permanent seponering på grund af bivirkninger uanset kausalitet forekom hos 302 (18%) patienter, hvoraf de hyppigste ($\geq 1\%$) var ILD (1%) og aminotransferasestigning (1%).

Skema over bivirkninger

Skema 9 viser bivirkninger, der er set hos 1.722 patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC, der fik crizotinib i både 2 randomiserede fase 3-studier (1007 og 1014) og 2 kliniske enkeltarmsstudier (1001 og 1005) (se pkt. 5.1).

De bivirkninger, der er anført i skema 9, er angivet efter systemorganklasse og følgende hyppigheder: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Under de enkelte hyppigheder er de alvorligste bivirkninger nævnt først.

Skema 9. Bivirkninger indberettet i kliniske crizotinibstudier af NSCLC (N=1.722)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^a (22%) Anæmi ^b (15%) Leukopeni ^c (15%)		
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit (30%)	Hypofosfatæmi (6%)	
Nervesystemet	Neuropati ^d (25%) Smagsforstyrrelser (21%)		
Øjne	Synsforstyrrelser ^e (63%)		
Hjerte	Svimmelhed ^f (26%) Bradykardi ^g (13%)	Hjertesvigt ^h (1%) Forlænget QT-interval (4%) Synkope (3%)	
Luftveje, thorax og mediastinum		Interstitiel lungesygdom ⁱ (3%)	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning (51%) Diarré (54%) Kvalme (57%) Obstipation (43%) Abdominalsmerter ⁱ (21%)	Øsofagitis ^k (2%) Dyspepsi (8%)	Gastrointestinal perforation ^l (< 1%)
Lever og galdeveje	Forhøjede aminotransferaser ^m (32%)	Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (7%)	Leversvigt (< 1%)
Hud og subkutane væv	Udslæt (13%)		Fotosensitivitet (< 1%)
Nyrer og urinveje		Nyrecyste ⁿ (3%) Forhøjet blod-kreatinin ^o (8%)	Akut nyresvigt (<1%) Nyresvigt (< 1%)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødemer ^p (47%) Udtalt træthed (30%)		
Undersøgelser		Nedsat testosteron i blodet ^q (2%)	Forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet (< 1%)*

Bivirkningstermer, som repræsenterer det samme medicinske koncept eller den samme medicinske tilstand, blev grupperet og rapporteret som en enkelt bivirkning i skema 9. Termer, som faktisk blev rapporteret i studiet op til opgørelsesdatoen for data og som bidrager til den relevante bivirkning, er angivet i parentes som anført nedenfor.

Kreatinfosfokinase var ikke en standardlaboratorietest i de kliniske forsøg med crizotinib.

- Neutropeni (febril neutropeni, neutropeni, nedsat neutrofilital).
- Anæmi (anæmi, nedsat hæmoglobin, hypokrom anæmi).
- Leukopeni (leukopeni, nedsat antal hvide blodlegemer).
- Neuropati (brændende fornemmelse, dysæstesi, ”myrekryb”, gangforstyrrelser, hyperæstesi, hypæstesi, hypotoni, motorisk dysfunktion, muskelatrofi, muskelsvaghed, neuralgi, neuritis, perifer neuropati, neurotoksicitet, paræstesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk-motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, parese fra perifere nerver, polyneuropati, føleforstyrrelser, brændende fornemmelse i huden).
- Synsforstyrrelser (diplopi, halo-syn, fotofobi, fotopsi, sløret syn, nedsat synsskarphed, visuel lysintensitet, nedsat syn, visuel perseveration, ”flyvende fluer”).
- Svimmelhed (balanceforstyrrelse, svimmelhed, postural svimmelhed, nærsynkope).
- Bradykardi (bradykardi, nedsat hjertefrekvens, sinus bradykardi).
- Hjertesvigt (hjertesvigt, kronisk venstresidig hjerterinsufficiens, nedsat uddrivningsfraktion, venstre ventrikelsvigt, lungeødem). I kliniske studier med patienter (n=1.722), som blev behandlet med crizotinib, havde i alt 19 (1,1%) patienter hjertesvigt af enhver grad, 8 (0,5%) patienter havde grad 3 eller 4 hjertesvigt, og 3 (0,2%) patienter fik hjertesvigt med dødelig udgang.
- Interstitiel lungesygdom (akut respiratorisk distress-syndrom, alveolitis, interstitiel lungesygdom, pneumonitis).
- Abdominalsmerter (abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, abdominal ømhed).
- Øsofagitis (øsofagitis, øsofageal ulcus).
- Gastrointestinal perforation, (gastrointestinal perforation, tarmperforation, perforation af tyktarmen).
- Stigning i aminotransferase (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet leverenzym, unormal leverfunktion, unormal leverfunktionstest, forhøjede aminotransferaser).
- Nyrecyste (nyreabscess, nyrecyste, blødning fra nyrecyste, infektion i nyrecyste).
- Forhøjet blod-kreatinin (forhøjet blod-kreatinin, nedsat kreatininclearance).
- Ødemer (ansigtsødemer, generaliserede ødemer, lokal hævelse, lokaliserede ødemer, perifere ødemer, periorbitale ødemer).
- Nedsat testosteron i blodet (nedsat testosteron i blodet, hypogonadisme, sekundær hypogonadisme).

Sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter

Sikkerhedsanalysepopulationen for 110 pædiatriske patienter med alle tumortyper (i alderen 1 til < 18 år), som inkluderede 41 patienter med recidiverende eller refraktær systemisk ALK-positivt ALCL eller inoperabel, recidiverende eller refraktær ALK-positiv IMT, er baseret på patienter, som fik crizotinib i 2 enkeltarmsstudier, studie 0912 (n=36) og studie 1013 (n=5). I studie 0912 fik patienterne crizotinib med en startdosis på 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² eller 365 mg/m² to gange dagligt. I studie 1013 blev crizotinib administreret med en startdosis på 250 mg to gange dagligt. Den samlede population var på 25 pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL i alderen 3 til < 18 år og 16 pædiatriske patienter med ALK-positiv IMT i alderen 2 til < 18 år. Erfaringerne med anvendelse af crizotinib hos pædiatriske patienter i de forskellige undergrupper (alder, køn og race) er begrænsede og tillader ikke, at der drages endelige konklusioner. Sikkerhedsprofilerne var ens på tværs af undergrupperne alder, køn og race, omend der var små forskelle i hyppigheder af bivirkninger inden for de enkelte undergrupper. De hyppigste bivirkninger (≥80%), der blev rapporteret i alle undergrupper (alder, køn og race), var stigninger i aminotransferaser, opkastning, neutropeni, kvalme, diarré og leukopeni. Den hyppigste alvorlige bivirkning (90%) var neutropeni.

Den mediane varighed af behandlingen for pædiatriske patienter med alle tumortyper var 2,8 måneder. Permanent seponering af behandlingen som følge af en bivirkning forekom hos 11 (10%) patienter. Doseringsafbrydelser og dosisreduktioner forekom hos henholdsvis 47 (43%) og 15 (14%). De hyppigste bivirkninger (>60%) var stigninger i aminotransferaser, opkastning, neutropeni, kvalme, diarré og leukopeni. Den hyppigste grad 3 eller 4 bivirkning (≥40%) var neutropeni.

Den mediane varighed af behandlingen for pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL var 5,1 måneder. Permanent seponering af behandlingen som følge af en bivirkning forekom hos 1 patient (4%). 11 af 25 (44%) patienter med ALK-positivt ALCL seponerede crizotinib-behandlingen permanent som følge af en efterfølgende hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Doseringsafbrydelser og dosisreduktioner forekom hos henholdsvis 17 (68%) og 4 (16%) patienter. De hyppigste bivirkninger (≥80%) var diarré, opkastning, stigninger i transaminaser, neutropeni, leukopeni og kvalme. De hyppigste grad 3 eller 4 bivirkninger (≥40%) var neutropeni, leukopeni og lymfopeni.

Den mediane varighed af behandlingen for pædiatriske patienter med ALK-positiv IMT var 21,8 måneder. Permanent seponering af behandlingen som følge af en bivirkning forekom hos 4 (25%) patienter. Doseringsafbrydelser og dosisreduktioner forekom hos henholdsvis 12 (75%) og 4 (25%) patienter. De hyppigste bivirkninger (≥80%) var neutropeni, kvalme og opkastning. Den hyppigste grad 3 eller 4 bivirkning (≥40%) var neutropeni.

Crizotinibs sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller med ALK-positiv IMT svarede generelt til den, der allerede er fastlagt for voksne med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC, med visse variationer af hyppigheden. Grad 3 eller 4 bivirkninger i form af neutropeni, leukopeni og diarré blev indberettet med højere hyppigheder (en forskel på ≥10%) hos pædiatriske patienter med enten ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT i forhold til voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC. Alder, komorbiditeter og underliggende sygdomme er forskellige i disse 2 populationer, hvilket kan forklare forskellene i hyppighederne.

De bivirkninger hos pædiatriske patienter med alle tumortyper, der er anført i skema 10, er angivet efter systemorganklasse og følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Under de enkelte hyppigheder er de alvorligste bivirkninger nævnt først.

Skema 10. Bivirkninger indberettet for pædiatriske patienter (N=110)

	Alle tumortyper (N=110)	
Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^a (71%) Leukopeni ^b (63%) Anæmi ^c (52%) Trombocytopeni ^d (21%)	
Metabolisme og ernæring	Hypofosfatæmi (30%) Nedsat appetit (39%)	
Nervesystemet	Neuropati ^e (26%) Dysgeusi (10%)	
Øjne	Synsforstyrrelser ^f (44%)	
Hjerte	Bradykardi ^g (14%) Svimmelhed (16%)	Forlænget QT-interval på ekg (4%)
Mave-tarm-kanalen	Opkastning (77%) Diarré (69%) Kvalme (71%) Obstipation (31%) Dyspepsi (10%) Abdominal smerter ^h (43%)	Øsofagitis (4%)
Lever og galdeveje	Forhøjede aminotransferaser ⁱ (87%) Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (19%)	
Hud og subkutane væv		Udslæt (3%)
Nyrer og urinveje	Forhøjet blod-kreatinin (45%)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem ^j (20%) Træthed (46%)	

Opgørelsesdato for data: 3. september 2019.

Bivirkningstermer, som repræsenterer det samme medicinske koncept eller den samme medicinske tilstand, blev grupperet og rapporteret som en enkelt bivirkning i skema 10. Termer, som faktisk blev rapporteret i studiet op til opgørelsesdatoen for data og som bidrager til den relevante bivirkning, er angivet i parentes som anført nedenfor.

- Neutropeni (febril neutropeni, neutropeni, nedsat neutrofilital).
- Leukopeni (leukopeni, nedsat antal hvide blodlegemer).
- Anæmi (anæmi, makrocytær anæmi, megaloblastær anæmi, hæmoglobin, nedsat hæmoglobin, hyperkrom anæmi, hypokrom anæmi, hypoplastisk anæmi, mikrocytær anæmi, normocytær normokrom anæmi).
- Trombocytopeni (nedsat trombocytaltal, trombocytopeni).
- Neuropati (brændende fornemmelse, gangforstyrrelser, muskelsvaghed, paræstesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati).
- Synsforstyrrelser (fotofobi, fotopsi, sløret syn, nedsat synsskarphe, nedsat syn, "flyvende fluer").
- Bradykardi (bradykardi, sinus bradykardi).
- Abdominal smerter (abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, abdominal ømhed).
- Stigning i aminotransferase (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase).
- Ødem (ansigtsødemer, lokaliserede ødemer, perifere ødemer, periorbitale ødemer).

Ikke alle bivirkninger, der blev identificeret hos den voksne population, er blevet observeret i kliniske studier med pædiatriske patienter, men de samme bivirkninger som for voksne patienter bør tages i betragtning for pædiatriske patienter. De samme advarsler og forholdsregler som for voksne patienter bør også tages i betragtning for pædiatriske patienter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Levertoksicitet

Patienterne skal monitoreres for levertoksicitet og behandles i henhold til anbefalingerne i pkt. 4.2 og 4.4

Voksne patienter med NSCLC

Der er set lægemiddelinduceret levertoksicitet med dødelig udgang hos 0,1% ud af 1.722 voksne patienter med NSCLC i alle kliniske studier under behandling med crizotinib. Samtidig stigning i ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN og total-bilirubin $\geq 2 \times$ ULN uden signifikant stigning i alkalisk fosfatase ($\leq 2 \times$ ULN) blev set hos mindre end 1% af de patienter, der blev behandlet med crizotinib.

Grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigning sås hos henholdsvis 187 (11%) og 95 (6%) af de voksne patienter. Hos 17 (1%) af patienterne måtte behandlingen afbrydes permanent i forbindelse med forhøjede aminotransferaser, hvilket tyder på, at disse tilfælde generelt kunne håndteres gennem dosisændringer som angivet i skema 4 (se pkt. 4.2). I det randomiserede fase 3-studie 1014 sås ALAT- eller ASAT-stigning til grad 3 eller 4 hos 15% og 8% af de patienter, der fik crizotinib, mod 2% og 1% af de patienter, der fik kemoterapi. I det randomiserede fase 3-studie 1007 sås grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigning hos 18% og 9% af de patienter, der fik crizotinib, og 5% og $< 1\%$ af de patienter, der fik kemoterapi.

Aminotransferasestigninger opstod generelt indenfor de første 2 behandlingsmåneder. I alle studier med crizotinib hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC var mediantiden indtil grad 1 eller 2 aminotransferasestigning 23 dage. Mediantiden indtil grad 3 eller 4 aminotransferasestigninger var 43 dage.

Grad 3 og 4 aminotransferasestigninger var generelt reversible efter dosisafbrydelse. I alle studier med crizotinib hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (N = 1.722) forekom dosisnedsættelse i forbindelse med aminotransaminasestigning hos 76 (4%) patienter. Der var 17 (1%) patienter, hvor behandlingen måtte afbrydes permanent.

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med 110 pædiatriske patienter med forskellige tumortyper, som fik behandling med crizotinib, havde henholdsvis 70% og 75% af patienterne stigninger i ASAT og ALAT, med grad 3 og 4 stigninger hos henholdsvis 7% og 6% af patienterne.

Påvirkning af mave-tarm-kanalen

Støttende behandling bør omfatte brug af antiemetiske lægemidler. For yderligere understøttende behandling af pædiatriske patienter, se pkt. 4.4.

Voksne patienter med NSCLC

Kvalme (57%), diarré (54%), opkastning (51%) og obstipation (43%) var de hyppigst indberettede bivirkninger fra mave-tarm-kanalen (uanset kausalitet) hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC. De fleste tilfælde var lette til moderate i sværhedsgrad. Mediantid indtil forekomst af kvalme og opkastning var 3 dage, og hyppigheden af disse tilfælde faldt efter 3 ugers behandling. Mediantid til forekomst af diarré og obstipation var hhv. 13 og 17 dage. Understøttende behandling af diarré og obstipation bør omfatte brug af standardbehandling med henholdsvis obstipantia og laksantia.

Der er set gastrointestinal perforation i kliniske studier med voksne patienter med NSCLC, som fik behandling med crizotinib. Efter markedsføringen er der blevet rapporteret om tilfælde af gastrointestinal perforation med dødelig udgang ved brug af crizotinib (se pkt. 4.4).

Pædiatriske patienter

I kliniske studier var opkastning (77%), diarré (69%), kvalme (71%), abdominalsmerter (43%) og obstipation (31%) de hyppigst indberettede bivirkninger fra mave-tarm-kanalen (uanset kausalitet) hos 110 pædiatriske patienter med forskellige tumortyper, som fik behandling med crizotinib. Hos de patienter, der havde enten ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT, som fik behandling med crizotinib, var opkastning (95%), diarré (85%), kvalme (83%), abdominalsmerter (54%) og obstipation (34%) de hyppigst indberettede bivirkninger fra mave-tarm-kanalen (uanset kausalitet) (se pkt. 4.4). Crizotinib kan forårsage svær gastrointestinal toksicitet hos pædiatriske patienter med ALCL eller IMT (se pkt. 4.4).

Forlængelse af QT-intervallet

QT-forlængelse kan medføre arytmier og er en risikofaktor for pludselig død. QT-forlængelse kan manifestere sig klinisk som bradykardi, svimmelhed og synkope. Elektrolytforstyrrelser, dehydrering og bradykardi kan yderligere øge risikoen for QTc-forlængelse, og derfor anbefales periodisk monitorering af ekg og elektrolytniveauer hos patienter med gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.4).

Voksne patienter med NSCLC

I alle studier hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC blev QTcF (QT korrigeret efter Fridericia-metoden) ≥ 500 ms registreret hos 34 (2,1%) af 1.619 patienter med mindst 1 ekg-vurdering efter *baseline*, og en maksimal forlængelse af QTcF på ≥ 60 ms fra *baseline* sås hos 79 (5,0%) af 1.585 patienter med en ekg-vurdering ved *baseline* og mindst 1 efter *baseline*. Uanset kausalitet sås der forlænget QT-interval af grad 3 eller 4 hos 27 (1,6%) ud af 1.722 patienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.2).

I et enkeltarms ekg-understudie hos voksne patienter (se pkt. 5.2) med blindede, manuelle ekg-målinger havde 11 (21%) patienter en stigning i *baseline* QTcF på ≥ 30 til < 60 ms og en patient (2%) havde en stigning i *baseline* QTcF på ≥ 60 ms. Ingen patienter havde maksimum-QTcF ≥ 480 ms. Den centrale tendensanalyse tydede på, at den største middellændring af QTcF fra *baseline* var 12,3 ms (95% CI 5,1-19,5 ms, gennemsnit efter mindste kvadraters metode [LS] fra variansanalyse [ANOVA]), som forekom 6 timer efter dosering på dag 1 i cyklus 2. Alle øvre grænser for 90% CI for LS middellændring af QTcF fra *baseline* på alle tidspunkter på dag 1 i cyklus 2 var < 20 ms.

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med crizotinib hos 110 pædiatriske patienter med en række forskellige tumortyper blev QT-forlængelse rapporteret hos 4% af patienterne.

Bradykardi

Samtidig brug af lægemidler, der er forbundet med bradykardi, bør evalueres nøje. Patienter, der udvikler symptomatisk bradykardi, bør behandles efter anbefalingerne i afsnittene Dosisjustering og Advarsler og forsigtighedsregler (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Voksne patienter med NSCLC

I kliniske studier med crizotinib hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC oplevede 219 (13%) af 1.722 patienter, der blev behandlet med crizotinib, bradykardi (uanset kausalitet). De fleste tilfælde var lette i sværhedsgrad. I alt havde 259 (16%) ud af 1.666 patienter med mindst 1 vurdering af vitale værdier efter *baseline* en pulsfrekvens på < 50 .

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med crizotinib hos 110 pædiatriske patienter med en række forskellige tumortyper blev bradykardi (uanset kausalitet) indberettet for 14% af patienterne, herunder grad 3 bradykardi hos 1% af patienterne.

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Patienter med lungesymptomer, der kan tyde på ILD/pneumonitis, skal observeres. Andre mulige årsager til ILD/pneumonitis skal udelukkes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Voksne patienter med NSCLC

Svær, livstruende eller dødelig ILD/pneumonitis kan opstå hos patienter, der behandles med crizotinib. I alle studier hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (N=1.722) havde 50 (3%) af de patienter, der blev behandlet med crizotinib, ILD (uanset kausalitet) af en eller anden grad, herunder 18 (1%) patienter med grad 3 eller 4 og 8 ($< 1\%$) tilfælde med dødelig udgang. Ifølge en uafhængig undersøgelseskomité (IRC) vurdering af patienter med ALK-positiv NSCLC (N=1.669) havde 20 (1,2%) af patienterne ILD/pneumonitis, herunder 10 ($< 1\%$) med dødelig udgang. Generelt opstod disse tilfælde inden for 3 måneder efter behandlingsstart.

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med crizotinib hos pædiatriske patienter med en række forskellige tumortyper blev

ILD/pneumonitis indberettet hos 1 patient (1%); der var tale om grad 1 pneumonitis.

Påvirkning af øjne

Hvis en synsforstyrrelse fortsætter eller forværres, anbefales oftalmologisk vurdering. Oftalmologiske undersøgelser ved *baseline* og som opfølgning bør foretages hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Voksne patienter med NSCLC

I kliniske studier med crizotinib hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC (N=1.722) blev der rapporteret om grad 4 synsfeltdefekt med synstab hos 4 (0,2%) patienter. Optisk atrofi og synsnervelidelse er blevet rapporteret som mulige årsager til synstab (se pkt. 4.4).

Synsforstyrrelser, hyppigst nedsat syn, fotopsi, sløret syn og "flyvende fluer" blev set hos 1.084 (63%) af 1.722 voksne patienter, der blev behandlet med crizotinib (alle typer kausalitet og alle grader). Ud af de 1.084 patienter, der fik synsforstyrrelser, havde 95% hændelser, der var lette i sværhedsgrad. 7 (0,4%) patienter afbrød behandlingen midlertidigt, og 2 (0,1%) patienter fik nedsat dosis i forbindelse med synsforstyrrelser. Ingen af de 1.722 patienter, der blev behandlet med crizotinib, seponerede behandlingen permanent på grund af synsforstyrrelser.

I spørgeskemaet til vurdering af symptomer på synspåvirkning (Visual Symptom Assessment Questionnaire - VSAQ-ALK) rapporterede de voksne patienter, der blev behandlet med crizotinib i studie 1007 og studie 1014, en højere forekomst af synsforstyrrelser sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med kemoterapi. Synsforstyrrelserne indtraf generelt inden for den første behandlingsuge. Størstedelen af patienterne i crizotinib-armen i de randomiserede fase 3-studier 1007 og 1014 (> 50%) rapporterede synsforstyrrelser, som opstod med en frekvens på 4 til 7 dage hver uge, varede i op til 1 minut og havde let eller ingen indvirkning (score på 0 til 3 af en maksimal score på 10) på de daglige aktiviteter i henhold til de indhentede oplysninger fra spørgeskemaet VSAQ-ALK.

Der blev udført et oftalmologisk understudie med specifikke okulære vurderinger på nærmere angivne tidspunkter hos 54 voksne patienter med NSCLC, der fik 250 mg crizotinib 2 gange dagligt. 38 (70,4%) af de 54 patienter oplevede behandlingsrelaterede bivirkninger i systemorganklassen Øjne, og 30 af disse patienter fik foretaget oftalmologiske undersøgelser. Hos 14 (36,8%) af de 30 patienter blev der rapporteret en okulær abnormitet af en eller anden type, og hos 16 (42,1%) patienter var der ingen okulære fund. De mest almindelige fund vedrørte biomikroskopi med spaltelampe (21,1%), fundoskopi (15,8%) og synsskarphed (13,2%). Præeksisterende okulære abnormiteter og samtidige medicinske tilstande, som kunne bidrage til de okulære fund, blev bemærket hos mange patienter, og en afgørende årsagssammenhæng med crizotinib kunne ikke konstateres. Der var ingen fund i forbindelse med optælling af celler og flare i kammervæsken. Ingen synsforstyrrelser i forbindelse med crizotinib syntes at være relateret til forandringer i bedst muligt korrigeret synsskarphed, i glaslegemet, i retina eller i synsnerven.

Hos voksne patienter med nyligt opstået grad 4 synstab bør behandlingen med crizotinib seponeres, og der skal udføres en oftalmologisk undersøgelse.

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med crizotinib hos 110 pædiatriske patienter med en række forskellige tumortyper er synsforstyrrelser blevet indberettet for 48 (44%) patienter. De mest almindelige synsrelaterede symptomer var sløret syn (20%) og nedsat syn (11%).

I kliniske studier med crizotinib hos 41 patienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT er synsforstyrrelser blevet indberettet for 25 (61%) patienter. Af disse pædiatriske patienter, som oplevede synsforstyrrelser, oplevede én patient med IMT grad 3 myopisk synsnervelidelse, som var til stede som grad 1 ved *baseline*. De mest almindelige synsrelaterede symptomer var sløret syn (24%), nedsat syn (20%), fotopsi (17%) og "fluer" i synsfeltet (15%). Alle var grad 1 eller 2.

Påvirkning af nervesystemet

Voksne patienter med NSCLC

Neuropati af enhver årsag, som defineret i skema 9, blev set hos 435 (25%) af de 1.722 voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC, der blev behandlet med crizotinib. Smagsforstyrrelser blev også hyppigt indberettet i disse studier, og var primært sværhedsgrad 1.

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med crizotinib hos 110 patienter med en række forskellige tumortyper blev neuropati og dysgeusi indberettet hos henholdsvis 26% og 9% af patienterne.

Nyrecyste

Periodisk monitorering med billeddiagnostik og urinanalyse bør overvejes hos patienter, der udvikler nyrecyster.

Voksne patienter med NSCLC

52 (3%) af 1.722 voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC, der blev behandlet med crizotinib, oplevede nyrecyster uanset kausalitet. Der sås lokal perirenal cysteindvækst hos nogle patienter.

Pædiatriske patienter

Nyrecyster blev ikke indberettet i kliniske studier med crizotinib hos 110 pædiatriske patienter med en række forskellige tumortyper.

Neutropeni og leukopeni

Fuldstændig blodtælling inklusive differentialtælling af hvide blodlegemer bør foretages, når det er klinisk påkrævet, med hyppigere gentestning ved afvigende fund af sværhedsgrad 3 og 4, eller i tilfælde af feber eller infektion. Hvis patienten udvikler afvigende hæmatologiske værdier, se pkt. 4.2.

Voksne patienter med NSCLC

I alle studier hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC (N=1.722) sås grad 3 eller 4 neutropeni hos 212 (12%) patienter, der blev behandlet med crizotinib. Mediantid til neutropeni af en eller anden grad var 89 dage. Dosis blev reduceret, eller behandlingen seponeret permanent på grund af neutropeni hos henholdsvis 3% og < 1% af patienterne. Færre end 0,5% af patienterne oplevede febril neutropeni i de kliniske studier med crizotinib.

I alle studier hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC (N=1.722) sås grad 3 eller 4 leukopeni hos 48 (3%) af de patienter, der blev behandlet med crizotinib. Mediantiden til leukopeni af en eller anden grad var 85 dage. Dosis blev reduceret på grund af leukopeni hos < 0,5% af patienterne, og ingen patienter afbrød crizotinibbehandlingen permanent på grund af leukopeni.

I de kliniske studier med crizotinib hos voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC sås nedsat antal leukocytter og neutrofiler af grad 3 eller 4 hos henholdsvis 4% og 13%.

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med crizotinib hos 110 pædiatriske patienter med en række forskellige tumortyper blev neutropeni indberettet hos 71% af patienterne, herunder grad 3 eller 4 neutropeni, som sås hos 58 patienter (53%). 4 patienter (3,6%) oplevede febril neutropeni. Leukopeni blev indberettet hos 63% af patienterne, herunder grad 3 eller 4 leukopeni hos 18 patienter (16%).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot for overdosering med crizotinib, og behandling af overdosis er generelt understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, protein kinase-hæmmere, ATC-kode: L01 ED01.

Virkningsmekanisme

Crizotinib er en selektiv lav-molekylær hæmmer af ALK-receptortyrosinkinase (RTK) og dens onkogene variant (dvs. ALK-fusion og udvalgte ALK-mutationer). Crizotinib er også en hæmmer af receptor for hepatocytvækstfaktor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) og *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) RTK. Crizotinib udviste koncentrationsafhængig hæmning af kinaseaktivitet af ALK, ROS1 og c-Met i biokemiske test og hæmmede fosforylering og modulerede kinaseafhængige fænotyper i cellebaserede test. Crizotinib viser potent og selektiv væksthæmmende aktivitet og inducerer apoptose i tumorcellelinjer med ALK-fusionshændelser (inklusive echinoderm microtubule-associated protein-like 4 [EML4]-ALK og *nucleophosmin* [NPM]-ALK), ROS1-fusionshændelser eller amplifikation af ALK- eller MET-genlokus. Crizotinib viser antitumoreffekt, inklusive udpræget cytoreduktiv antitumor-aktivitet, i mus som er bærere af tumor-xenografter, som udtrykker ALK-fusionsproteiner. Anti-tumorstyrkningen af crizotinib er dosisafhængig og korrelerer til farmakodynamisk hæmning af fosforyleringen af ALK-fusionsproteiner (herunder EML4-ALK og NPM-ALK) i tumorer *in vivo*. Crizotinib udviste også markant antitumoraktivitet i xenograftstudier med mus, hvor tumorer blev genereret med et panel af NIH-3T3 cellelinjer til at udtrykke vigtige ROS1-fusioner, identificeret i humane tumorer. Crizotinibs antitumoreffektivitet var dosisafhængig og udviste korrelation med *in vivo* hæmning af ROS1-fosforylering. *In vitro*-studier af 2 ALCL-afledte cellelinjer (SU-DHL-1 og Karpas-299, som begge indeholder NPM-ALK) viste, at crizotinib kunne inducere apoptose, og i Karpas-299-celler hæmmede crizotinib proliferation og ALK-medieret signalering ved klinisk opnåelige doser. *In vivo*-data indhentet fra en Karpas-299-model viste komplet regression af tumoren ved en dosis på 100 mg/kg en gang om dagen.

Kliniske studier

Tidligere ubehandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC – randomiseret fase3-studie 1014

Crizotinibs virkning og sikkerhed ved behandling af patienter med ALK-positiv metastaserende NSCLC, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for fremskreden sygdom, blev undersøgt i et globalt, randomiseret åbent studie 1014.

I den samlede analysepopulation indgik 343 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC, som var diagnosticeret med *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) inden randomiseringen. Af disse blev 172 randomiseret til crizotinib, og 171 til kemoterapi (pemetrexed + carboplatin eller cisplatin; op til 6 behandlingscyklusser). De demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for den samlede studiepopulation var 62% kvinder, medianalder 53 år, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) -performancestatus ved *baseline* 0 eller 1 (95%), 51% hvide og 46% asiater, 4% var nuværende rygere, 32% var tidligere rygere, og 64% havde aldrig røget. Sygdomskarakteristika for den samlede studiepopulation var metastaserende sygdom hos 98% af patienterne, 92% af tumorerne var histologisk klassificeret som adenokarcinom, og 27% af patienterne havde hjernemetastaser.

Patienterne kunne fortsætte crizotinibbehandlingen efter sygdomsprogression som defineret i *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), hvis patienten fortsat havde klinisk gavn af behandlingen, og det var i overensstemmelse med investigators skøn. 65 af 89 patienter (73%) i crizotinib-armen og 11 af 132 (8,3%) patienter i kemoterapi-armen, fortsatte med behandlingen i

mindst 3 uger efter objektiv sygdomsprogression. De patienter, der var randomiseret til kemoterapi, kunne overgå til crizotinibbehandling efter sygdomsprogression som defineret i RECIST og bekræftet ved en uafhængig radiologisk gennemgang (*Independent Radiology Review* – IRR). 144 (84%) patienter i kemoterapi-armen fik efterfølgende crizotinibbehandling.

Crizotinib gav ifølge IRR-vurderingen en signifikant forlænget progressionsfri overlevelse (PFS), som var det primære studieendepunkt, sammenlignet med kemoterapi. Fordelen ved crizotinib med hensyn til PFS var konsistent på tværs af undergrupper, baseret på *baseline*-patientkarakteristika som alder, køn, race, rygestatus, tid siden diagnosticering, ECOG-performancestatus og tilstedeværelse af hjernemetastaser. Der var en numerisk forbedring i den samlede overlevelse (OS) hos patienter, der blev behandlet med crizotinib, selvom denne forbedring ikke var statistisk signifikant. Effektdata fra det randomiserede fase 3-studie 1014 er sammenfattet i skema 11, og Kaplan-Meier-kurverne for PFS og OS er vist i henholdsvis figur 1 og 2.

Skema 11. Effektdata fra det randomiserede fase3-studie 1014 (hele analysepopulationen) hos tidligere ubehandlede patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC*

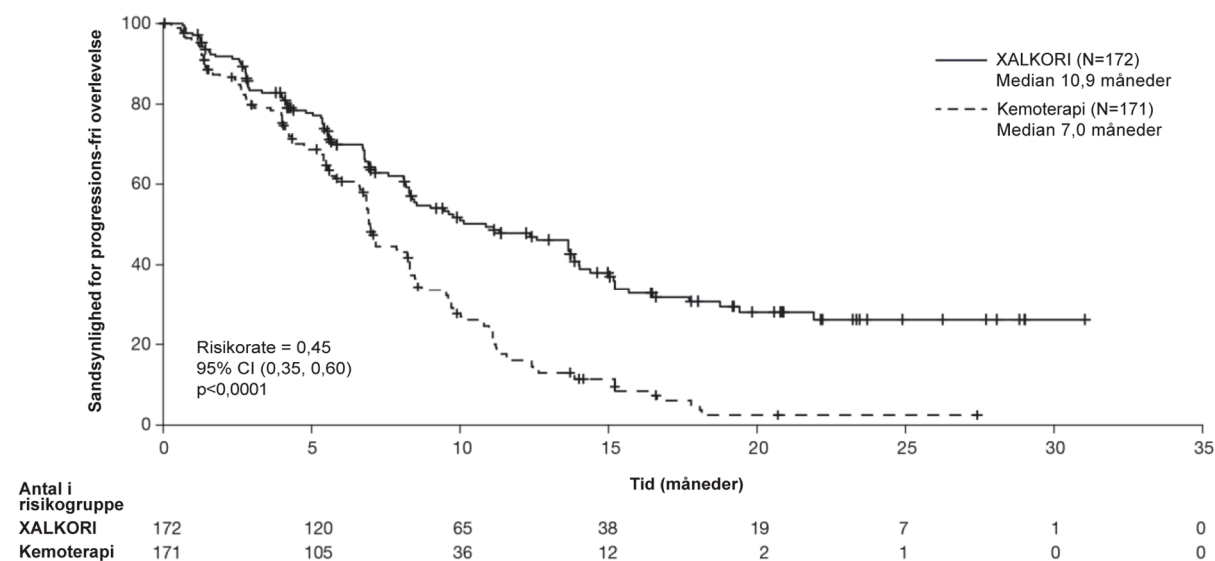
Responsparameter	Crizotinib N=172	Kemoterapi N=171
Progressionsfri overlevelse (baseret på IRR)		
Antal med hændelse, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Median PFS i måneder (95% CI)	10,9 (8,3-13,9)	7,0 ^a (6,8-8,2)
HR (95% CI) ^b	0,45 (0,35-0,60)	
p-værdi ^c	< 0,0001	
Samlet overlevelse^d		
Antal dødsfald, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Median OS i måneder (95% CI)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95% CI) ^b	0,76 (0,55-1,05)	
p-værdi ^c	0,0489	
Sandsynlighed for 12 måneders overlevelse ^d i % (95% CI)	83,5 (77,0-88,3)	78,4 (71,3-83,9)
Sandsynlighed for 18 måneders overlevelse ^d i % (95% CI)	71,5 (64,0-77,7)	66,6 (58,8-73,2)
Sandsynlighed for 48 måneders overlevelse ^d i % (95% CI)	56,6 (48,3-64,1)	49,1 (40,5-57,1)
Objektiv responsrate (baseret på IRR)		
Objektiv responsrate i % (95% CI)	74% (67-81)	45% ^e (37-53)
p-værdi ^f	< 0,0001	
Responsvarighed		
Måneder ^g (95% CI)	11,3 (8,1-13,8)	5,3 (4,1-5,8)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; HR = risikorate (*hazard ratio*); IRR = uafhængig radiologisk gennemgang (*Independent Radiology Review*); N/n = antal patienter; NR = ikke nået (*not reached*); PFS = progressionsfri overlevelse (*Progression-free Survival*); ORR = objektiv responsrate; OS = samlet overlevelse (*Overall Survival*).

* PFS, objektiv responsrate og responsvarighed er baseret på cutoff-dato 30. november 2013; OS er baseret på dato for sidste patients sidste besøg 30. november 2016 og er baseret på en median opfølgningstid på ca. 46 måneder.

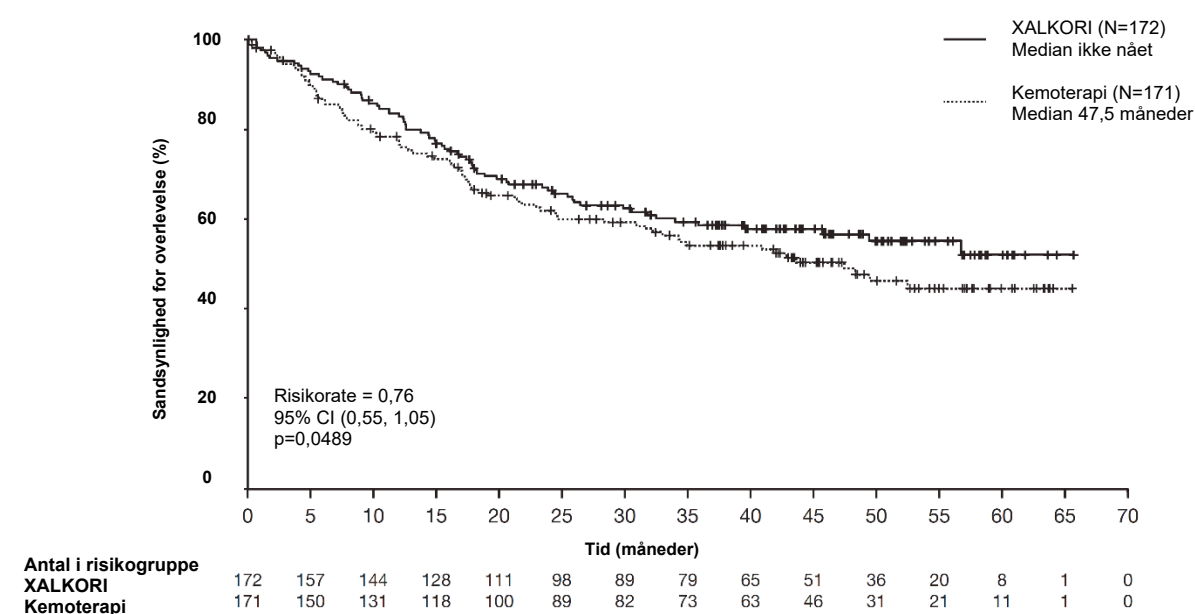
- Mediantiden for PFS var 6,9 måneder (95% CI: 6,6-8,3) for pemetrexed/cisplatin (HR = 0,49; $p < 0,0001$ for crizotinib sammenlignet med pemetrexed/cisplatin) og 7,0 måneder (95% CI: 5,9-8,3) for pemetrexed/carboplatin (HR = 0,45; $p < 0,0001$ for crizotinib sammenlignet med pemetrexed/carboplatin).
- Baseret på den stratificerede analyse efter Cox' proportionale risikomodel.
- Baseret på den stratificerede log-rank-test (1-sidet).
- Opdatering baseret på endelig analyse af OS. Analyse af OS var ikke justeret for den mulige konfunderende effekt ved overkrydsning (144 (84%) af patienterne i kemoterapi-armen modtog efterfølgende crizotinibbehandling).
- ORR var 47% (95% CI: 37-58) for pemetrexed/cisplatin ($p < 0,0001$ sammenlignet med crizotinib) og 44% (95% CI: 32-55) for pemetrexed/carboplatin ($p < 0,0001$ sammenlignet med crizotinib).
- Baseret på den stratificerede Cochran-Mantel-Haenszel-test (2-sidet).
- Estimeret ved Kaplan-Meier-metoden.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (baseret på IRR) for hver behandlingsarm i det randomiserede fase 3-studie 1014 (samlet analysepopulation) hos patienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC



Forkortelser: CI = konfidensinterval; N = antal patienter; p = p-værdi.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse for hver behandlingsarm i det randomiserede fase 3-studie 1014 (samlet analysepopulation) hos patienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC



Forkortelser: CI = konfidensinterval; N = antal patienter; p = p-værdi.

Hos patienter med tidligere behandlede hjernemetastaser ved *baseline* var mediantiden til intrakraniell progression (IC-TTP) 15,7 måneder i crizotinib-armen (N=39) og 12,5 måneder i kemoterapi-armen (N=40) (HR=0,45 [95% CI: 0,19, 1,07]; 1-sidet p-værdi = 0,0315). Hos patienter uden hjernemetastaser ved *baseline* blev mediantiden for IC-TTP ikke nået hverken i crizotinib-armen (N=132) eller kemoterapi-armen (N=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33, 1,45]; 1-sidet p = 0,1617).

De patientrapporterede symptomer og den generelle livskvalitet (QoL) blev indsamlet ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og dets lungecancermodul (EORTC QLQ-LC13). I alt 166 patienter i crizotinib-armen og 163 patienter i kemoterapi-armen havde udfyldt spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 og LC13 ved *baseline* og ved mindst 1 besøg efter *baseline*. Der sås signifikant større forbedring i generel livskvalitet (QoL) i crizotinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen (samlet forskel i ændring fra *baseline* var 13,8; $p < 0,0001$).

Tid indtil forværring (TTD) var specificeret på forhånd som første forekomst af en stigning på ≥ 10 point i scorerne fra *baseline* for symptomer på smerter i brystet, hoste eller dyspnø ifølge EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib førte til symptomfordele gennem signifikant forlængelse af TTD sammenlignet med kemoterapi (median 2,1 måneder versus 0,5 måneder; HR = 0,59; 95% CI: 0,45-0,77; Hochberg-justeret log-rank 2-sidet $p = 0,0005$). s

Tidligere behandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC – randomiseret fase 3-studie 1007

Crizotinibs virkning og sikkerhed til behandling af patienter med ALK-positiv metastaserende NSCLC, som tidligere havde fået systemisk behandling mod fremskreden sygdom, blev undersøgt i et globalt, randomiseret åbent studie 1007.

I den samlede analysepopulation indgik 347 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC, som var diagnosticeret med FISH inden randomiseringen. 173 patienter blev randomiseret til crizotinib, og 174 patienter til kemoterapi (enten pemetrexed eller docetaxel). De demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for den samlede studiepopulation var 56% kvinder, medianalder 50 år, ECOG-performance status ved *baseline* 0 (39%) eller 1 (52%), 52% hvide og 45% asiater, 4% var nuværende rygere, 33% var tidligere rygere, og 63% havde aldrig røget, 93% havde metastaserende sygdom, og 93% af tumorerne var klassificeret som adenokarcinom.

Patienterne kunne fortsætte crizotinib-behandlingen efter sygdomsprogression som defineret i RECIST, hvis patienten fortsat havde klinisk gavn af behandlingen, og det var i overensstemmelse med investigators skøn. 58 ud af 84 (69%) patienter, der blev behandlet med crizotinib, og 17 ud af 119 (14%) patienter, der fik kemoterapi, fortsatte med behandlingen i mindst 3 uger efter objektiv sygdomsprogression. De patienter, der var randomiseret til kemoterapi, kunne overgå til crizotinib-behandling efter sygdomsprogression som defineret i RECIST og bekræftet ved IRR.

Crizotinib forlængede PFS signifikant, som var det primære studieendepunkt, sammenlignet med kemoterapi efter vurdering ved IRR. Fordelen ved crizotinib med hensyn til PFS var konsistent på tværs af undergrupperne, baseret på patientkarakteristika ved *baseline* som alder, køn, race, rygestatus, forløbet tid siden diagnosticering, status for ECOG, tilstedeværelse af hjernemetastaser og tidligere behandling med EGFR tyrosinkinasehæmmer.

Effektdata fra det randomiserede fase 3-studie 1007 er sammenfattet i skema 12, og Kaplan-Meier-kurverne for PFS og samlet (OS) er vist i henholdsvis figur 3 og 4.

Skema 12. Effektdata fra randomiseret fase 3-studie 1007 (samlet analysepopulation) hos patienter med tidligere behandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC*

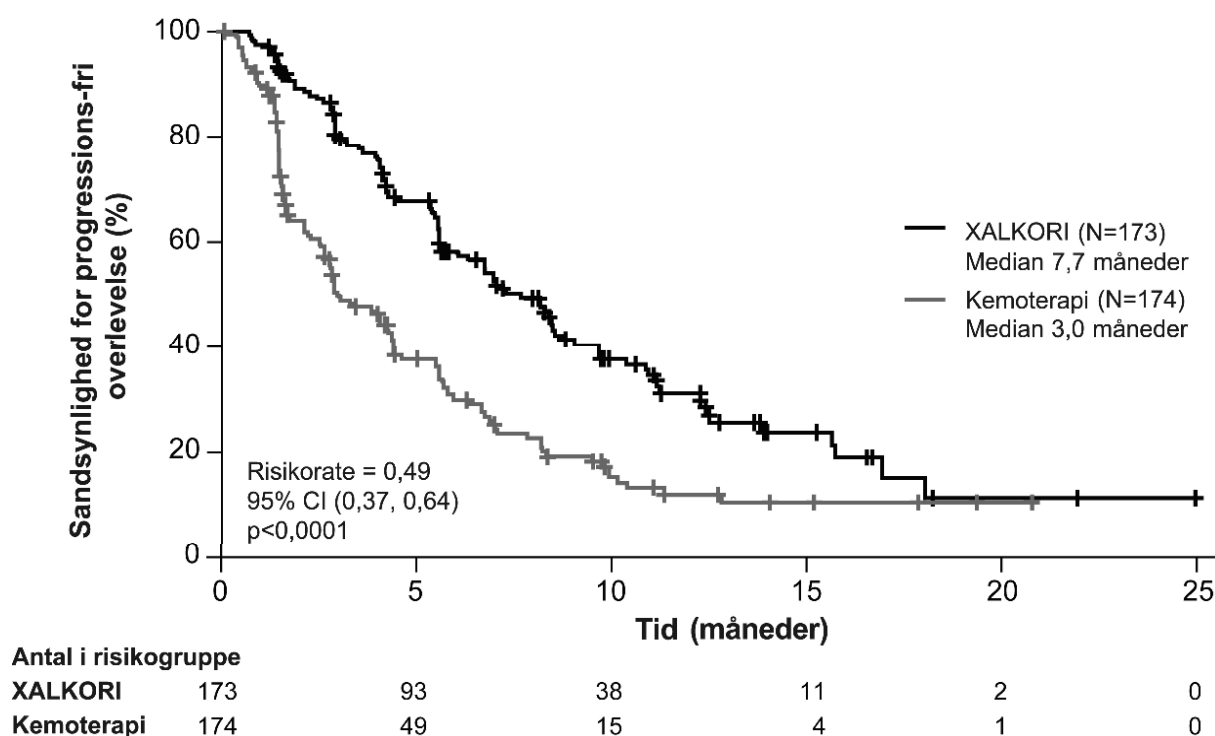
Responssparameter	Crizotinib N=173	Kemoterapi N=174
Progressionsfri overlevelse (baseret på IRR)		
Antal med hændelse, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Hændelsestype, n (%)		
Progredierende sygdom	84 (49%)	119 (68%)
Dødsfald uden objektiv progression	16 (9%)	8 (5%)
Median PFS i måneder (95% CI)	7,7 (6,0-8,8)	3,0 ^a (2,6-4,3)
HR (95% CI) ^b	0,49 (0,37-0,64)	
p-værdi ^c	< 0,0001	
Samlet overlevelse^d		
Antal dødsfald, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Median OS i måneder (95% CI)	21,7 (18,9-30,5)	21,9 (16,8-26,0)
HR (95% CI) ^b	0,85 (0,66-1,10)	
p-værdi ^c	0,1145	
Sandsynlighed for 6 måneders overlevelse, ^e % (95% CI)	86,6 (80,5-90,9)	83,8 (77,4-88,5)
Sandsynlighed for 1 års overlevelse, ^e % (95% CI)	70,4 (62,9-76,7)	66,7 (59,1-73,2)
Objektiv responsrate (baseret på IRR)		
Objektiv response rate % (95% CI)	65% (58-72)	20% ^f (14-26)
p-værdi ^g	< 0,0001	
Responsvarighed		
Median ^e , måneder (95% CI)	7,4 (6,1-9,7)	5,6 (3,4-8,3)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; HR = risikorate (*hazard ratio*); IRR = uafhængig radiologisk gennemgang (*Independent Radiology Review*; N/n = antal patienter; PFS = progressionsfri overlevelse (*Progression-free Survival*); ORR = objektiv responsrate; OS = samlet overlevelse (*Overall Survival*).

* PFS, objektiv responsrate og responsvarighed er baseret på data ved cutoff-dato 30. marts 2012, OS er baseret på data ved cutoff-dato 31. august 2015.

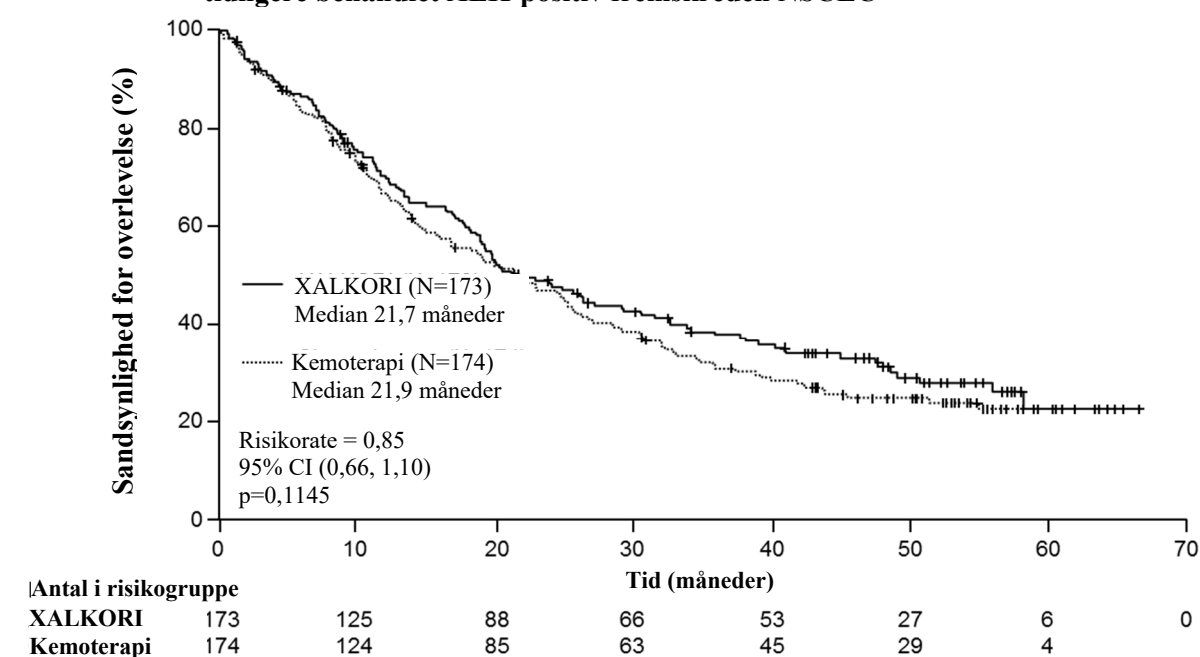
- Mediantiden for PFS var 4,2 måneder (95% CI: 2,8, 5,7) for pemetrexed (HR = 0,59, p = 0,0004 for crizotinib sammenlignet med pemetrexed) og 2,6 måneder (95% CI: 1,6, 4,0) for docetaxel (HR = 0,30, p < 0,0001 for crizotinib sammenlignet med docetaxel).
- Baseret på den stratificerede analyse efter Cox' proportionale risikomodel.
- Baseret på den stratificerede log-rank-test (1-sidet).
- Er opdateret baseret på endelig analyse af OS. Endelig analyse af OS var ikke justeret for den mulige konfunderende effekt ved overkrydsning (154 [89%] patienter fik efterfølgende behandling med crizotinib).
- Estimeret ved Kaplan-Meier-metoden.
- ORR var 29% (95% CI: 21, 39) for pemetrexed (p < 0,0001 sammenlignet med crizotinib) og 7% (95% CI: 2, 16) for docetaxel (p < 0,0001 sammenlignet med crizotinib).
- Baseret på den stratificerede Cochran-Mantel-Haenszel-test (2-sidet).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (baseret på IRR) for hver behandlingsarm i det randomiserede fase 3-studie 1007 (samlet analysepopulation) hos patienter med tidligere behandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC



Forkortelser: CI = konfidensinterval; N = antal patienter; p = p-værdi.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse for hver behandlingsarm i det randomiserede fase 3-studie 1007 (samlet analysepopulation) hos patienter med tidligere behandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC



Forkortelser: CI = konfidensinterval; N = antal patienter; p = p-værdi.

52 patienter i crizotinib-armen, og 57 patienter i kemoterapi-armen, som havde tidligere behandlede eller ubehandlede asymptomatiske hjernemetastaser, indgik i det randomiserede fase 3-studie 1007. Den intrakranielle sygdomskontrolrate (*Intracranial Disease Control Rate* – IC-DCR) efter 12 uger var 65% og 46% for patienterne i henholdsvis crizotinib- og kemoterapi-armen. De patientrapporterede symptomer og den generelle livskvalitet blev indsamlet ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og dets lungecancermodul (EORTC QLQ-LC13) ved *baseline* (dag 1, cyklus 1) og dag 1 i hver af de efterfølgende behandlingscyklusser. I alt udfyldte 162 patienter i crizotinib-armen og 151 patienter i kemoterapi-armen spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 og LC-13 ved *baseline* og ved mindst 1 besøg efter *baseline*.

Crizotinib gav symptomatiske fordele gennem en signifikant forlængelse af tiden indtil forværring (median 4,5 måneder mod 1,4 måneder) hos patienter, som rapporterede symptomer på smerter i brystet, dyspnø eller hoste sammenlignet med kemoterapi (HR 0,50, 95% CI: 0,37; 0,66, Hochberg-justeret log-rank 2-sidet $p < 0,0001$).

Crizotinib udviste signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med kemoterapi med hensyn til alopeci (cyklus 2 til 15, $p < 0,05$), hoste (cyklus 2 til 20, $p < 0,0001$), dyspnø (cyklus 2 til 20, $p < 0,0001$), hæmoptyse (cyklus 2 til 20, $p < 0,05$), smerter i arm eller skulder (cyklus 2 til 20, $p < 0,0001$), smerter i brystet (cyklus 2 til 20, $p < 0,0001$) og smerter i andre dele af kroppen (cyklus 2 til 20, $p < 0,05$). Crizotinib resulterede i signifikant mindre forværring fra *baseline* i perifer neuropati (cyklus 6 til 20, $p < 0,05$), dysfagi (cyklus 5 til 11, $p < 0,05$) og øm mund (cyklus 2 til 20, $p < 0,05$) sammenlignet med kemoterapi.

Overordnet set resulterede crizotinib i fordele for den generelle livskvalitet, idet der sås signifikant større forbedring fra *baseline* i crizotinib-armen sammenlignet med kemoterapi-armen (cyklus 2 til 20, $p < 0,05$).

Enkeltarmsstudier af ALK-positiv fremskreden NSCLC

Crizotinib som monoterapi til behandling af ALK-positiv fremskreden NSCLC er blevet undersøgt i 2 multinationale, enkeltarmede studier (studie 1001 og 1005). Af de patienter, der var inkluderet i disse studier, havde de patienter, der er beskrevet nedenfor, tidligere fået systemisk behandling for lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom. Det primære effektpunkt i begge studier var objektiv responsrate (ORR) vurderet i overensstemmelse med RECIST.

I alt 149 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC, herunder 125 patienter med tidligere behandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC, blev inkluderet i studie 1001 på det tidspunkt, hvor data blev opgjort for PFS- og ORR-analysen. De demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika var 50% kvinder, medianalder 51 år, status for ECOG-score ved *baseline* 0 (32%) eller 1 (55%), 61% hvide og 30% asiater, færre end 1% var rygere, 27% var tidligere rygere, 72% havde aldrig røget, 94% metastatiske, og 98% af cancertyperne blev histologisk klassificeret som adenokarcinom. Den mediane behandlingstid var 42 uger.

I alt 934 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC var blevet behandlet med crizotinib i studie 1005 på det tidspunkt, hvor data blev opgjort for PFS- og ORR-analysen. De demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika var 57% kvinder, medianalder 53 år, status for ECOG-score ved *baseline* 0/1 (82%) eller 2/3 (18%), 52% hvide og 44% asiater, 4% rygere, 30% tidligere rygere, 66% havde aldrig røget, 92% metastatiske, og 94% af cancertyperne blev histologisk klassificeret som adenokarcinom. Den mediane behandlingstid var 23 uger for disse patienter. Patienterne kunne, hvis dette var i overensstemmelse med investigators skøn, fortsætte behandlingen efter sygdomsprogression som defineret i RECIST. 77 af 106 patienter (73%) fortsatte med crizotinibbehandlingen i mindst 3 uger efter objektiv sygdomsprogression.

Effektdata fra studie 1001 og 1005 ses i skema 13.

Skema 13. ALK-positiv fremskreden NSCLC effektdata fra studie 1001 og 1005

Virkningsparameter	Studie 1001	Studie 1005
	N=125^a	N=765^a
Objektiv responsrate ^b [% (95% CI)]	60 (51-69)	48 (44-51)
Tid til tumorrespons [median (interval)] uger	7,9 (2,1-39,6)	6,1 (3-49)
Responsvarighed ^c [median (95% CI)] uger	48,1 (35,7-64,1)	47,3 (36-54)
Progressionsfri overlevelse ^c [median (95% CI)] måneder	9,2 (7,3-12,7)	7,8 (6,9-9,5) ^d
	N=154^e	N=905^e
Antal dødsfald, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Samlet overlevelse ^c [median (95% CI)] måneder	28,9 (21,1-40,1)	21,5 (19,3-23,6)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, N/n = antal patienter; PFS = progressionsfri overlevelse (*Progression-free Survival*).

^a Ved opgørelsesdatoerne for data den 1. juni 2011 (studie 1001) og 15. februar 2015 (studie 1005).

^b Tre patienter kunne ikke evalueres med hensyn til respons i studie 1001, og 42 patienter kunne ikke evalueres med hensyn til respons i studie 1005.

^c Estimeret ved Kaplan-Meier metoden

^d Data for PFS fra studie 1005 omfattede 807 patienter i populationen til sikkerhedsanalysen, hvor sygdommen blev fastslået med FISH-testen (opgørelsesdato for data var den 15. februar 2012).

^e Pr. 30. november 2013, hvor dataene blev opgjort.

ROS1-positiv fremskreden NSCLC

Brugen af crizotinib som enkeltstof til behandling af ROS1-positiv fremskreden NSCLC blev undersøgt i et multinationalt multicenterstudie med en enkelt arm 1001. I alt 53 patienter med ROS1-positiv fremskreden NSCLC var inkluderet i studiet på *datacutoff*, herunder 46 patienter, der tidligere var blevet behandlet for ROS1-positiv fremskreden NSCLC, og et begrænset antal patienter (N=7), der ikke tidligere havde fået systemisk behandling. Det primære effektmål var ORR ifølge RECIST. Sekundære effektmål inkluderede tid til respons (TTR), varighed af respons (DoR), PFS og OS. Patienterne fik crizotinib 250 mg oralt to gange dagligt.

De demografiske karakteristika var 57% kvinder; medianalder 55 år; ECOG-performancestatus 0 eller 1 (98%) eller 2 (2%) ved *baseline*, 57% hvide og 40% asiater; 25% tidligere rygere, og 75% havde aldrig røget. Sygdomskarakteristika var 94% metastatisk, 96% adenokarcinomhistologi, og 13%, der ikke tidligere havde fået systemisk behandling for metastatisk sygdom.

I studie 1001 var det påkrævet, at patienterne havde fremskreden ROS1-positiv NSCLC, inden de indtrådte i det kliniske studie. For de fleste patienters vedkommende blev ROS1-positiv NSCLC identificeret ved FISH. Den mediane behandlingsvarighed var 22,4 måneder (95% CI: 15,0; 35,9). Der var 6 med komplet respons og 32 med delvist respons ved en ORR på 72% (95% CI: 58%; 83%). Den mediane DoR var 24,7 måneder (95% CI: 15,2; 45,3). 50% af de objektive tumorrespons blev nået i løbet af de første 8 behandlingsuger. Median PFS på *data cutoff* var 19,3 måneder (95% CI: 15,2; 39,1). Median OS på tidspunktet for *data cutoff* var 51,4 måneder (95% CI: 29,3; NR).

Effektdata fra patienter med ROS1-positiv fremskreden NSCLC i studie 1001 er anført i Skema 14.

Skema 14. Data for effekt ved ROS1-positiv fremskreden NSCLC fra studie 1001

Virkningsparameter	Studie 1001 N=53 ^a
Objektiv responsrate [% (95% CI)]	72 (58; 83)
Tid til respons [median (interval)] uger	8 (4; 104)
Responsvarighed ^b [median (95% CI)] måneder	24,7 (15,2; 45,3)
Progressionsfri overlevelse ^b [median (95% CI)] måneder	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [median (95% CI)] måneder	51,4 (29,3; NR)

Forkortelser: CI=konfidensinterval, N=antal patienter, NR=ikke nået, OS=samlet overlevelse.

OS er baseret på en median opfølgning på cirka 63 måneder.

a. Ved *data cutoff* den 30. juni 2018.

b. Estimeret ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden.

Non-adenokarcinom histologi

21 patienter med tidligere ubehandlet og 12 patienter med tidligere behandlet ALK-positiv NSCLC med non-adenokarcinom histologi blev inkluderet i de randomiserede fase3-studier, henholdsvis 1014 og 1007. Undergrupperne i disse studier var for små til pålidelige konklusioner. Det bør bemærkes, at ingen patienter med SCC-histologi blev randomiseret til crizotinib-armen i studie 1007, og ingen patienter med SCC indgik i studie 1014 på grund af det pemetrexedbaserede regime, der blev brugt som komparator.

Der er tilgængelig information fra 45 responsevurderbare patienter med tidligere behandlet non-adenokarcinom NSCLC (herunder 22 patienter med SCC) i studie 1005. Der sås partielt respons hos 20 af 45 patienter med non-adenokarcinom NSCLC med en ORR på 44% og hos 9 af 22 patienter med SCC-NSCLC med en ORR på 41%, hvor begge er lavere end ORR i studie 1005 (54%) for alle patienter.

Genbehandling med crizotinib

Der findes ingen tilgængelige data for virkning og sikkerhed ved genbehandling med crizotinib hos patienter, der fik crizotinib i tidligere behandlingsregimer.

Ældre

Af de 171 ALK-positive NSCLC-patienter, der blev behandlet med crizotinib i det randomiserede fase 3-studie 1014, var 22 (13%) 65 år eller ældre, og af de 109 ALK-positive patienter, der blev behandlet med crizotinib, og som overgik fra kemoterapi-armen, var 26 (24%) 65 år eller ældre. Af de 172 ALK-positive patienter, der blev behandlet med crizotinib i det randomiserede fase 3-studie 1007, var 27 (16%) 65 år eller ældre. Af de 154 og 1.063 ALK-positive NSCLC-patienter i de 2 enkeltarmsstudier 1001 og 1005 var hhv. 22 (14%) og 173 (16%) 65 år eller ældre. Hos ALK-positive NSCLC-patienter var hyppigheden af bivirkninger generelt sammenlignelig for patienter < 65 år og ≥ 65 år med undtagelse af ødemer og obstipation, som blev rapporteret med større hyppighed (forskel på ≥15%) i studie 1014 hos patienter ≥65 år, der blev behandlet med crizotinib. Ingen patienter i crizotinib-armen i det randomiserede fase 3-studie 1007 og 1014 og enkeltarmsstudiet 1005 var >85 år. Der var én ALK-positiv patient >85 år ud af 154 patienter i enkeltarmsstudiet 1001 (se også pkt. 4.2 og 5.2). Af de 53 ROS1-positive NSCLC-patienter i enkeltarmsstudie 1001 var 15 (28%) 65 år eller ældre. Der var ingen ROS1-positive patienter > 85 år i studie 1001.

Pædiatrisk population

Crizotinibs sikkerhed og virkning er blevet fastlagt hos pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær systemisk ALK-positiv ALCL i alderen 3 til < 18 år eller med inoperabel, recidiverende

eller refraktær ALK-positiv IMT i alderen 2 til < 18 år (se pkt. 4.2 og 4.8). Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed eller virkning ved crizotinib-behandling hos pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL i alderen under 3 år eller med ALK-positiv IMT i alderen under 2 år.

Pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL (se pkt. 4.2 og 5.2)

Crizotinib som monoterapi til behandling af pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær systemisk ALK-positiv ALCL blev undersøgt i studie 0912 (n=22). Alle indskrevne patienter havde tidligere fået systemisk behandling for deres sygdom: 14 havde 1 tidligere linje med systemisk behandling, 6 havde 2 tidligere linjer med systemisk behandling, og 2 havde flere end 2 tidligere linjer med systemisk behandling. Af de 22 patienter, som blev indskrevet i studie 0912, havde 2 tidligere fået knoglemarvstransplantation. Der foreligger i øjeblikket ingen kliniske data om pædiatriske patienter, som har gennemgået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) efter behandling med crizotinib. Patienter med primære eller metastatiske tumorer i centralnervesystemet (CNS) blev ekskluderet fra studiet. De 22 patienter, der var indskrevet i studie 0912, fik en startdosis af crizotinib på 280 mg/m² (16 patienter) eller 165 mg/m² (6 patienter) to gange om dagen. Effektpunkter fra studie 0912 omfattede ORR, TTR og DoR ifølge uafhængig gennemgang. Den mediane opfølgningstid var 5,5 måneder.

De demografiske karakteristika var 23% piger, medianalder 11 år, 50% hvide og 9% asiater. Performancestatus ved *baseline* målt i henhold til Lansky Play Score (patienter ≤ 16 år) eller Karnofsky Performance Score (patienter > 16 år) var 100 (50% af patienterne) eller 90 (27% af patienterne). De indskrevne patienters alder var 4 patienter i alderen 3 til < 6 år, 11 patienter i alderen 6 til < 12 år og 7 patienter i alderen 12 til < 18 år. Der var ikke indskrevet patienter under 3 år i studiet.

Effektdata vurderet ved uafhængig gennemgang er anført i skema 15.

Skema 15. Effekresultater ved systemisk ALK-positiv ALCL fra studie 0912

Effektivitetsparameter ^a	N=22 ^b
ORR, [% (95% CI)] ^c	86 (67, 95)
Komplet respons, n (%)	17 (77)
Partielt respons, n (%)	2 (9)
TTR ^d	
Median (interval) måneder	0,9 (0,8; 2,1)
DoR ^{d,e}	
Median (interval) måneder	3,6 (0,0; 15,0)

Forkortelser: CI=konfidensinterval, DoR=varighed af respons (*duration of response*), N/n=antal patienter, ORR=objektiv responsrate, TTR=tid til tumorrespons.

- Som vurderet af Independent Review Committee vha. Lugano Classification-responskriterier.
- Ved *data cutoff* den 19. januar 2018.
- 95% CI baseret på Wilson-scoremetoden.
- Estimeret vha. deskriptiv statistik.
- 10 ud af 19 (53%) patienter fik hæmatopoietisk stamcelletransplantation efter forekomst af objektivt respons. DoR for patienter, som gennemgik en transplantation, var censureret på tidspunktet for deres sidste tumorvurdering forud for transplantationen.

Pædiatriske patienter med ALK-positiv IMT (se pkt. 4.2 og 5.2)

Crizotinib som monoterapi til behandling af pædiatriske patienter med inoperabel, recidiverende eller refraktær ALK-positiv IMT blev undersøgt i studie 0912 (n=14). De fleste indskrevne patienter (12 ud af 14) havde tidligere gennemgået operation (8 patienter) eller systemisk behandling (7 patienter: 5 havde 1 tidligere linje med systemisk behandling, 1 havde 2 tidligere linjer med systemisk behandling, og 1 havde flere end 2 tidligere linjer med systemisk behandling) for deres sygdom. Patienter med primære eller metastatiske CNS-tumorer blev ekskluderet fra studiet. De 14 patienter, der blev indskrevet i studie 0912, fik en startdosis af crizotinib på 280 mg/m² (12 patienter), 165 mg/m² (1 patient) eller 100 mg/m² (1 patient) to gange om dagen. Effektpunkter for

studie 0912 omfattede ORR, TTR og DoR ifølge uafhængig gennemgang. Den mediane opfølgningstid var 17,6 måneder.

De demografiske karakteristika var 64% piger, medianalder 6,5 år; 71% hvide. Performancestatus ved *baseline* målt i henhold til Lansky Play Score (patienter ≤ 16 år) eller Karnofsky Performance Score (patienter > 16 år) var 100 (71% af patienterne) eller 90 (14% af patienterne) eller 80 (14% af patienterne). De indskrevne patienters alder var 4 patienter i alderen 2 til < 6 år, 8 patienter i alderen 6 til < 12 år og 2 patienter i alderen 12 til < 18 år. Der var ikke indskrevet patienter under 2 år i studiet.

Effektdata vurderet ved uafhængig gennemgang er anført i skema 16.

Skema 16. Effektresultater ved ALK-positiv IMT fra studie 0912

Effektivitetsparameter ^a	N=14 ^b
ORR, [% (95% CI)] ^c	86 (60, 96)
Komplet respons, n (%)	5 (36)
Partielt respons, n (%)	7 (50)
TTR ^d	
Median (interval) måneder	1,0 (0,8; 4,6)
DoR ^{d,e}	
Median (interval) måneder	14,8 (2,8; 48,9)

Forkortelser: CI=konfidensinterval, DoR=varighed af respons (*duration of response*), N/n=antal patienter, ORR=objektiv responsrate, TTR=tid til tumorrespons.

- Som vurderet af Independent Review Committee.
- Ved *data cutoff* den 19. januar 2018.
- 95% CI baseret på Wilson-scoremetoden.
- Estimeret vha. deskriptiv statistik.
- Ingen af de 12 patienter med objektivt tumorrespons havde opfølgende sygdomsprogression, og deres DoR var censureret på tidspunktet for den sidste tumorvurdering.

Pædiatriske patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med XALKORI i alle undergrupper af den pædiatriske population med NSCLC. Lungekarcinomer er inkluderet på listen over tilstande, hvor der er dispenseret fra pædiatrisk udvikling, da denne tilstand normalt ikke optræder i den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Crizotinibs farmakokinetiske egenskaber blev undersøgt hos voksne, medmindre andet specifikt er angivet for pædiatriske patienter.

Absorption

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

Efter oral administration af en enkelt dosis taget fastende, absorberes crizotinib med peak-koncentration efter gennemsnitlig 4 til 6 timer. Med 2 daglige doseringer opnås *steady state* indenfor 15 dage. Absolut biotilgængelighed af crizotinib er bestemt til 43% efter administration af en enkelt oral dosis på 250 mg.

Et fedtrigt måltid reducerer crizotinib AUC_{inf} og C_{max} med ca. 14%, når en enkelt oral dosis gives til raske frivillige. Crizotinib kan administreres med eller uden føde (se pkt. 4.2).

XALKORI granulat i kapsler til åbning

Efter oral administration af en enkelt dosis taget fastende, er crizotinib granulat i kapsler til åbning bioækvivalent med crizotinib kapsler.

Administration af crizotinib oralt granulat i kapsler til åbning sammen med et fedtrigt/kalorierigt måltid reducerer crizotinib AUC_{inf} og C_{max} med henholdsvis 15 % og 23 % sammenlignet med den samme formulering administreret i fastende tilstand. Crizotinib granulat i kapsler til åbning kan administreres med eller uden føde (se pkt. 4.2).

Fordeling

Den geometriske gennemsnitsværdi af distributionsvolumen ved *steady state* (V_{dss}) er 1772 liter ved intravenøs administration af en dosis på 50 mg, hvilket tyder på udtalt fordeling fra plasma ind i vævene.

In vitro-binding af crizotinib til human plasmaprotein er 91% og er ikke koncentrationsafhængig. *In vitro* studier tyder på at crizotinib er substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Biotransformation

In vitro studier viser, at det er CYP3A4/5-enzymet, der hovedsageligt er involveret i den metaboliske clearance af crizotinib. Den primære metabolisme hos mennesker er oxidation af piperidin-ringen til crizotinib-laktam og *O*-dealkylering med efterfølgende fase 2 konjugering af *O*-dealkylerede metabolitter.

In vitro studier i humane lever-mikrosomer viser at crizotinib er en tidsafhængig hæmmer af CYP2B6 og CYP3A (se pkt. 4.5). *In vitro* studier antyder, at det ikke er sandsynligt, at der vil være interaktion som følge af crizotinib-medieret hæmning af metabolismen af lægemidler, som er substrater for CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

In vitro studier viser, at crizotinib er en svag hæmmer af UGT1A1 og UGT2B7 (se pkt. 4.5). *In vitro* studier antyder dog, at det ikke er sandsynligt, at der vil forekomme klinisk interaktion som følge af crizotinib-medieret hæmning af metabolismen af lægemidler, som er substrater for UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eller UGT2B7.

In vitro studier i humane hepatocytter antyder, at kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af crizotinib-medieret induktion af metabolismen af lægemidler, som er substrater for CYP1A2, ikke er sandsynlige.

Elimination

Den terminale plasmahalveringstid for en enkeltdosis crizotinib er 42 timer.

Efter administration af en radioaktivt mærket enkeltdosis på 250 mg crizotinib til raske forsøgspersoner, blev der genfundet henholdsvis 63% og 22% af den administrerede dosis i fæces og i urin. Uomdannet crizotinib repræsenterede henholdsvis 53% og 2,3% af den administrerede dosis i fæces og urin.

Samtidig administration af lægemidler som er substrater for transportproteiner

Crizotinib hæmmer P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Dermed kan crizotinib potentielt øge plasmakonzentrationen af lægemidler, som er substrater for P-gp, når disse administreres samtidig (se pkt. 4.5).

Crizotinib er en hæmmer af organisk kationstransporter 1 og 2 (OCT1 og OCT2) *in vitro*. Crizotinib kan derfor potentielt øge plasmakonzentrationen af samtidig administrerede lægemidler, som er substrater for OCT1 eller OCT2 (se pkt. 4.5).

In vitro hæmmer crizotinib ikke de humane hepatiske transportproteiner organisk anion-transport-polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3 eller de renale transportproteiner organisk anion-transporter (OAT) 1 eller OAT3 ved klinisk relevante koncentrationer. Det er derfor ikke sandsynligt, at der vil være kliniske interaktioner som følge af crizotinib-medieret hæmning af leverens eller nyrernes elimination af lægemidler, som er substrat for disse transportproteiner.

Virkning på andre transportproteiner

In vitro er crizotinib ikke en hæmmer af galdesalt-eksportpumpen (BSEP) ved klinisk relevante koncentrationer.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Crizotinib metaboliseres i stort omfang i leveren.

Patienter med let (ASAT > ULN og total bilirubin $\leq$ ULN eller enhver ASAT og total bilirubin > ULN men $\leq 1,5 \times$ ULN), moderat (enhver ASAT og total bilirubin $> 1,5 \times$ ULN og $\leq 3 \times$ ULN) eller svært (enhver ASAT og total bilirubin $> 3 \times$ ULN) nedsat leverfunktion eller normal (ASAT og total bilirubin $\leq$ ULN) leverfunktion, som var matchede kontroller for let eller moderat nedsat leverfunktion, indgik i et open-label, ikke-randomiseret klinisk studie (Studie 1012) baseret på NCI klassifikationen.

Efter dosering med crizotinib 250 mg to gange dagligt viste patienter med let nedsat leverfunktion (N=10) den samme systemiske crizotinib-eksponering ved *steady state* som patienter med normal leverfunktion (N=8), med geometriske middelværdier for arealet under plasmakoncentrations-tidskurven ved daglig eksponering i *steady state* (AUC_{daily}) og C_{max} på henholdsvis 91,1% og 91,2%. Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Efter dosering med crizotinib 200 mg to gange dagligt havde patienter med moderat nedsat leverfunktion (N=8) øget systemisk crizotinib-eksponering sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (N=9) ved det samme dosisniveau, med geometriske middelværdier for AUC_{daily} og C_{max} på henholdsvis 150% og 144%. Den systemiske crizotinib-eksponering hos patienter med moderat leverfunktion ved dosen på 200 mg to gange dagligt var imidlertid sammenlignelig med, hvad man observerede hos patienter med normal leverfunktion ved en dosis på 250 mg to gange dagligt, med geometriske middelværdier for AUC_{daily} og C_{max} på henholdsvis 114% og 109%.

Parametrene AUC_{daily} og C_{max} for systemisk crizotinib-eksponering hos patienter med svært nedsat leverfunktion (N=6), som fik en crizotinib-dosis på 250 mg en gang daglig, var henholdsvis cirka 64,7% og 72,6%, sammenlignet med parametrene hos patienter med normal leverfunktion, som fik en dosis på 250 mg to gange dagligt.

Justering af crizotinib-dosis er nødvendig ved administration af crizotinib til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med let ($60 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 90$ ml/min) og moderat ($30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60$ ml/min) nedsat nyrefunktion blev indrullet i enkeltarmsstudierne 1001 og 1005. Nyrefunktionens indvirkning på de observerede trough-koncentrationer af crizotinib (C_{trough, ss}) ved *steady state* blev vurderet ud fra *baseline* CL_{cr}. I studie 1001 var den korigerede geometriske middelværdi i plasma C_{trough, ss} henholdsvis 5,1% og 11% højere hos patienter med let (N=35) og moderat (N=8) nedsat nyrefunktion end hos patienter med normal nyrefunktion. I studie 1005 var den korigerede geometriske C_{trough, ss}-middelværdi af crizotinib hos grupperne med let (N=191) og moderat (N=65) nedsat nyrefunktion henholdsvis 9,1% og 15% højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Desuden viste den farmakokinetiske populationsanalyse med data fra studie 1001, 1005 og 1007, at CL_{cr} ikke havde nogen klinisk betydning på crizotinibs farmakokinetik. På grund af de meget små stigninger i crizotinib-eksponeringen (5%-15%) er justering af startdosis til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion ikke nødvendig.

Efter en enkeltdosis på 250 mg hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min), som ikke krævede peritonealdialyse eller hæmodialyse, var crizotinib- AUC_{inf} og C_{max} øget med henholdsvis 79% og 34%, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales at justere crizotinibdosis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som ikke kræver peritonealdialyse eller hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population for cancerpatienter

Med en doseringsplan med 280 mg/m² to gange om dagen (ca. 2 gange den anbefalede dosis til voksne) er den observerede præ-dosiskoncentration af crizotinib (C_{trough}) ved *steady state* ens uanset legemsvægt. Den observerede C_{trough} -middelværdi ved *steady state* hos pædiatriske patienter ved 280 mg/m² to gange om dagen er 482 ng/ml, mens den observerede C_{trough} -middelværdi ved *steady state* hos voksne cancerpatienter ved 250 mg to gange om dagen på tværs af forskellige kliniske studier lå i intervallet 263 til 316 ng/ml.

Hos pædiatriske patienter har legemsvægten en signifikant indvirkning på crizotinibs farmakokinetik med lavere crizotinibeksponeringer set hos patienter med øget legemsvægt.

Alder

På basis af den farmakokinetiske populationsanalyse af data for voksne fra studie 1001, 1005 og 1007 har alder ingen betydning for crizotinibs farmakokinetik (se pkt. 4.2 og 5.1).

Legemsvægt og køn

På basis af den farmakokinetiske populationsanalyse af data for voksne fra studie 1001, 1005 og 1007 har legemsvægt eller køn ingen klinisk betydning for crizotinibs farmakokinetik.

Etnicitet

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra studie 1001, 1005 og 1007 var det forventede areal under plasmakoncentrations-tids-kurven (AUC_{ss}) ved *steady state* (95% CI) 23%-37% højere hos asiatiske patienter (N=523) end hos ikke-asiatiske patienter (N=691).

I studier hos patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC (N=1669) blev følgende bivirkninger rapporteret med en absolut difference på $\geq 10\%$ hos asiatiske patienter (N=753) end hos non-asiatiske patienter (N=916): forhøjede aminotransferaser, appetitløshed, neutropeni og leukopeni. Ingen bivirkninger blev rapporteret med en absolut difference på $\geq 15\%$.

Ældre

Der er begrænsede data tilgængelige i denne subgruppe af patienter (se pkt. 4.2 og 5.1). På basis af den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra studie 1001, 1005 og 1007 har alder ingen effekt på crizotinibs farmakokinetik.

Hjerte-elektrofysiologi

Potentiel forlængelse af QT-intervallet pga. crizotinib er undersøgt hos patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC behandlet med crizotinib 250 mg 2 gange dagligt. Der blev indsamlet serielle ekg'er i tre eksemplarer efter en enkelt dosis og ved *steady state* for at evaluere crizotinibs indvirkning på QT-intervallet. 34 ud af 1.619 patienter (2,1%) med mindst 1 ekg-vurdering efter *baseline* viste sig at have $QTcF \geq 500$ ms, og 79 ud af 1.585 patienter (5,0%) med en ekg-vurdering ved *baseline* og mindst 1 efter *baseline* havde en forlængelse fra *baseline* i $QTcF \geq 60$ ms ved maskinaflæst evaluering af ekg (se pkt. 4.4).

Et ekg-understudie med blindede, manuelle ekg-målinger blev gennemført hos 52 ALK-positive NSCLC-patienter, som fik crizotinib 250 mg to gange dagligt. Elleve (21%) patienter havde en stigning i *baseline*- $QTcF \geq 30$ på < 60 ms og en patient (2%) havde en stigning fra *baseline*- $QTcF$ på ≥ 60 ms. Ingen patienter havde maksimum $QTcF \geq 480$ ms. Den centrale tendensanalyse indikerede, at alle øvre grænser for 90% CI for middellændringen (beregnet efter mindste kvadraters metode LS) i $QTcF$ fra *baseline* ved alle målepunkter på dag 1 i cyklus 2 var < 20 ms. En farmakokinetisk/farmako-

dynamisk analyse antyder en sammenhæng mellem crizotinibs plasmakoncentration og QTc. Desuden blev et fald i hjertefrekvensen fundet at være forbundet med stigende plasmakoncentration af crizotinib (se pkt. 4.4) med en maksimal middelreduktion på 17,8 slag i minuttet (bpm) efter 8 timer på dag 1 i cyklus 2.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I repeat-dose toksicitetsstudier i rotter og hunde af op til 3 måneders varighed var de primært påvirkede organer relateret til følgende organsystemer mave-tarmkanal (kvalme, fæcesændringer, obstipation), hæmatopoietisk (knoglemarvshypocellularitet), kardiovaskulær (blandede ionkanal-blokkere, nedsat hjerterytme og blodtryk, forøgede LVEDP, QRS og PR-intervaller og nedsat myokardiekontraktion), eller reproduktive (degenerering af spermatoocytter i testis, enkeltcellenekrose i ovariefollikler). Niveauet for antallet af observerede bivirkninger (NOAEL – No Observed Adverse Effect Levels) var enten sub-terapeutisk eller op til 1,3 gange human klinisk eksponering baseret på AUC. Andre fund inkluderer leverpåvirkning (stigning i levertransaminase), påvirkning af retina-funktion samt risiko for phospholipidose i flere organer uden korrelerende toksicitet.

Crizotinib var ikke mutagent *in vitro* i bakterielle tilbagemutationstest (Ames). Crizotinib påvirkede antallet af kromosomer i *in vitro* mikronukleus-test i kinesiske hamsterovarie-celler, og i *in vitro* human lymfocyt-kromosomafvigelses-test. Der er set små stigninger i strukturelle kromosomafvigelser ved cytotoxiske koncentrationer i humane lymfocytter. Niveauet for ingen observeret effekt (NOEL) for kromosomtalspåvirkning var ca. 1,8 til 2,1 gange human klinisk eksponering baseret på AUC.

Der er ikke foretaget karcinogenicitetsstudier med crizotinib.

Der er ingen dyreforsøg med crizotinib til evaluering af fertilitet, men baseret på fund fra repeat-dose toksicitetsstudier i rotter vurderes crizotinib at have potentiale for at påvirke reproduktion og fertilitet hos mennesker. Fund i reproduktionsvejene hos hanrotter er degenerering af spermatoocytter i testis ved doser på ≥ 50 mg/kg/dag i 28 dage (ca. 1,1 til 1,3 gange human klinisk eksponering baseret på AUC). Fund i reproduktionsvejene hos hunrotter er enkeltcellenekrose i ovariefollikler ved doser på 500 mg/kg/dag for 3 dage.

Crizotinib var ikke teratogent i gravide rotter eller kaniner. Der er set et forøget postimplantationstab ved doser ≥ 50 mg/kg/dag (ca. 0,4 til 0,5 gange AUC ved anbefalede humane doser) i rotter og nedsat føtalvægt som bivirkning i rotter og kaniner ved henholdsvis 200 og 60 mg/kg/dag (ca. 1,2 til 2,0 gange human klinisk eksponering baseret på AUC).

Der blev set nedsat knogledannelse i røknoglerne hos ikke-færdigudviklede rotter ved doser på 150 mg/kg/dag efter en daglig dosering i 28 dage (ca. 3,3 til 3,9 gange human klinisk eksponering baseret på AUC). Der er ikke undersøgt andre potentielle problemer for pædiatriske patienter i unge dyr.

Resultater fra et *in vitro* fototoksicitetsstudie viste at crizotinib kan have fototoksisk potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

Kapselindhold

Kolloid vandfri siliciumdioxid
Mikrokrystallinsk cellulose
Vandfrit calciumhydrogenphosphat
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titadioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Printblæk

Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)

Kaliumhydroxid (E525)

Sort jernoxid (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg og 150 mg granulat i kapsler til åbning

Granulatindhold

Stearylalkohol

Poloxamer

Saccharose

Talkum (E553b)

Hypromellose (E464)

Macrogol (E1521)

Glycerylmonostearat (E471)

Mellemkædede triglycerider

Kapselskal

Gelatine

Titaniumdioxid (E171)

Brilliant blue (E133) eller sort jernoxid (E172)

Printblæk

Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)

Kaliumhydroxid (E525)

Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

4 år

XALKORI 20 mg, 50 mg og 150 mg granulat i kapsler til åbning

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

XALKORI 20 mg, 50 mg og 150 mg granulat i kapsler til åbning

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

HDPE-beholder med polypropylenlåg indeholdende 60 hårde kapsler.

PVC-folieblisten indeholdende 10 hårde kapsler

Hver æske indeholder 60 hårde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

XALKORI 20 mg, 50 mg og 150 mg granulat i kapsler til åbning

XALKORI granulat leveres i HDPE-beholdere (polyethylen med høj densitet) med et børnesikkert låg af polypropylen og en varmeinduceret forsegling af aluminiumsfolie/polyethylen med 60 kapsler til åbning.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, fx kapselskaller fra formuleringen med granulat i kapsler til åbning, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. De tomme XALKORI granulatkapselskaller kan bortskaffes sammen med husholdningsaffaldet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

XALKORI 200 mg hårde kapsler

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg hårde kapsler

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning

EU/1/12/793/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. oktober 2012

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om XALKORI findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

XALKORI 20 mg, 50 mg og 150 mg granulat i kapsler til åbning
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal have undervisningsmateriale godkendt af myndighederne i det enkelte medlemsland. Den endelige ordlyd i undervisningsmaterialet skal være i overensstemmelse med den godkendte produktinformation.

MAH skal ved markedsføring og herefter sørge for, at alt sundhedspersonale, hvor XALKORI forventes at blive anvendt og/eller ordineret, får udleveret opdateret undervisningsmateriale.

Undervisningsmaterialet skal indeholde følgende:

1. Produktresumé og indlægsseddel
2. Patientinformation (med tekst som vedtaget af CHMP)
3. Patientkort (med tekst som vedtaget af CHMP).

Patientinformationen skal indeholde følgende centrale elementer:

- Kort introduktion til crizotinib og formålet med risikominimeringsværktøjerne.
- Oplysninger om, hvordan crizotinib skal tages, herunder hvad man skal gøre ved en glemt dosis.
- Beskrivelser af alvorlige bivirkninger, der er forbundet med crizotinib, herunder hvordan de skal håndteres, og en instruktion om straks at fortælle det til lægen, hvis patienten udvikler:
 - o Vejrtrækningsproblemer forbundet med pneumonitis/ILD
 - o Uklarhed/svimmelhed, besvimelse, ubehag i brystet eller uregelmæssigt hjerteslag, der er forbundet med bradykardi, QT-forlængelse og hjerteinsufficiens
 - o Unormale levertal forbundet med hepatotoksicitet
 - o Synsforandringer, herunder en vejledning om vurdering af synsrelaterede symptomer i den pædiatriske population
 - o Mavelidelser forbundet med gastrointestinal perforation
- Vigtigheden af at fortælle det til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis patienten bruger andre lægemidler
- Oplysninger om, at crizotinib ikke må bruges under graviditeten, og at det er nødvendigt at anvende sikker kontraception (ikke kun orale kontrceptiva) under behandlingen.

Patientkortet skal indeholde de centrale elementer, der er omhandlet i patientinformationen.

Patientkortet skal bruges til at vise til andet sundhedspersonale end patientens normale sundhedspersonale.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 200 mg hårde kapsler
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

XALKORI 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 200 mg hårde kapsler
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

XALKORI 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

XALKORI 200 mg hårde kapsler
crizotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Pfizer Europe MA EEIG (som MAH-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 250 mg hårde kapsler
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 250 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

XALKORI 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 250 mg hårde kapsler
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 250 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

XALKORI 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 250 mg hårde kapsler
crizotinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MAH-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 20 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler til åbning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kapslerne må ikke indtages.

<indsæt QR-kode>

Scan QR-koden for yderligere oplysninger.

URL: www.pfizer.com

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

XALKORI 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE, QR-KODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 20 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler til åbning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kapslerne må ikke indtages.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler til åbning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kapslerne må ikke indtages.

<indsæt QR-kode>

Scan QR-koden for yderligere oplysninger.

URL: www.pfizer.com

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1//12/793/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

XALKORI 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE, QR-KODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler til åbning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kapslerne må ikke indtages.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 150 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler til åbning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kapslerne må ikke indtages.
<indsæt QR-kode>
Scan QR-koden for yderligere oplysninger.
URL: www.pfizer.com
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

XALKORI 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE, QR-KODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning
crizotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 150 mg crizotinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler til åbning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kapslerne må ikke indtages.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/793/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

XALKORI 200 mg hårde kapsler

XALKORI 250 mg hårde kapsler

crizotinib

Ordene "du/dig/din/dine" bruges til at henvise til både den voksne patient og den person, der varetager omsorgen for barnet eller den unge patient.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage XALKORI
3. Sådan skal du tage XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

XALKORI er et lægemiddel, der bruges til behandling af kræft. XALKORI indeholder det aktive stof crizotinib, som anvendes til behandling af voksne med en særlig form for lungekræft, som kaldes ikke-småcellet lungekræft, hvor der er en ændring eller en fejl i enten et gen, som kaldes anaplastisk lymfomkinase (ALK), eller et gen, som kaldes ROS1.

XALKORI kan ordineres til dig til den indledende behandling, hvis din lungekræft er i et fremskredent stadium.

XALKORI kan ordineres til dig, hvis din sygdom er i et fremskredent stadium og hvis tidligere behandling ikke har virket.

XALKORI kan hæmme eller standse lungekræftens vækst. Det kan også få tumoren til at skrumpe.

XALKORI bruges til at behandle børn og unge (i alderen ≥ 1 år til <18 år) med en type tumor, der kaldes anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), eller en type tumor, der kaldes inflammatorisk myofibroblasttumor (IMT), som har en bestemt omstrukturering eller defekt i et gen, der kaldes anaplastisk lymfomkinase (ALK).

XALKORI kan udskrives til børn og unge som behandling af ALCL, hvis tidligere behandling ikke har hjulpet med at standse sygdommen.

XALKORI kan udskrives til børn og unge som behandling af IMT, hvis operation ikke har hjulpet med at standse sygdommen.

Du må kun få dette lægemiddel under tilsyn af en læge, der har erfaring med kræftbehandling. Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan XALKORI virker, eller hvorfor du har fået denne medicin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage XALKORI

Tag ikke XALKORI:

- hvis du er allergisk over for crizotinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i XALKORI (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager XALKORI:

- Hvis du har moderat eller alvorlig leversygdom.
- Hvis du på noget tidspunkt har haft andre lungeproblemer. Nogle lungeproblemer bliver værre under behandlingen med XALKORI fordi XALKORI kan give en betændelseslignende tilstand i lungerne under behandlingen. Symptomer kan minde om symptomer på lungekræft. Fortæl det straks til lægen, hvis du får nye forværrede symptomer herunder besvær med at trække vejret, åndenød, hoste med eller uden slim eller feber.
- Hvis du har fået at vide, at du har forstyrrelser i hjerterytmen kaldet forlænget QT-interval, som kan ses på et elektrokardiogram (ekg).
- Hvis din puls er langsom.
- Hvis du på noget tidspunkt har haft mave- eller tarmproblemer som f.eks. huller (perforering), eller hvis du har lidelser, der giver betændelse i maven (divertikulitis), eller hvis du har kræft, der har bredt sig i maven (metastase).
- Hvis du har synsforstyrrelser (ser lysglimt, har sløret syn eller dobbeltsyn).
- Hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- Hvis du bliver behandlet med lægemidler nævnt under afsnittet ”Brug af andre lægemidler sammen med XALKORI”.

Fortæl det til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Kontakt straks lægen, når du har taget XALKORI:

- Hvis du oplever stærke smerter i maven eller underlivet, feber, kulderystelser, åndenød, hjertebanken, delvist eller fuldstændigt synstab (på et eller begge øjne) eller ændringer i afføringsmønstret.

Der er mest information om voksne patienter med en særlig celletype af ALK-positiv eller ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft (adenokarcinom). Der er begrænset information om patienter med andre celletyper.

Børn og unge

Indikationen ikke-småcellet lungekræft omfatter ikke børn og unge. En voksen skal føre tilsyn, når XALKORI gives til børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med XALKORI

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Følgende lægemidler kan især øge risikoen for at få bivirkninger af XALKORI:

- Clarithromycin, telithromycin, erythromycin, antibiotika til behandling af infektioner med bakterier.
- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, bruges til behandling af svampeinfektion.
- Atazanavir, ritonavir, cobicistat bruges til behandling af hiv-infektioner/AIDS.

Medicinen nævnt herunder kan nedsætte virkningen af XALKORI

- Phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital, lægemidler mod epileptiske kramper eller anfald.
- Rifabutin, rifampicin, bruges til behandling af tuberkulose.
- Naturlægemiddel, som indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) - til lindring af nervøsitet og nedtrykt.

XALKORI kan øge bivirkninger i forbindelse med følgende lægemidler:

- Alfentanil og andre korttidsvirkende stærke smertestillende lægemidler som fx fentanyl (anvendes under operation).
- Kinidin, digoxin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem til behandling af problemer med hjertet.
- Lægemidler mod forhøjet blodtryk, der kaldes beta-blokkere, fx atenolol, propranolol og labetalol.
- Pimozid, til behandling af psykisk sygdom.
- Metformin, til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus).
- Procainamid, til behandling af forstyrrelser i hjerterytmen.
- Cisaprid, til behandling af maveproblemer.
- Ciclosporin, sirolimus og tacrolimus til patienter, der er blevet transplanteret.
- Migrænemidler som ergotamin, dihydroergotamin og lignende.
- Dabigatran, får blodet til at størkne langsommere.
- Colchicin, til behandling af urinsyreigt.
- Pravastatin, til behandling af for højt kolesterol.
- Clonidin, guanfacin, til behandling af for højt blodtryk.
- Mefloquin, til forebyggelse af malaria.
- Pilocarpin, til behandling af forhøjet tryk i øjet (grøn stær – en alvorlig øjensygdom).
- Antikolinerge midler, til at genoprette muskelfunktion.
- Lægemiddel mod psykose, psykisk lidelse.
- Moxifloxacin, til behandling af bakterieinfektioner.
- Methadon, til behandling af smerter og til behandling af misbrug.
- Bupropion, til behandling af depression samt til rygeafvænning.
- Efavirenz, raltegravir til behandling af hiv-infektion.
- Irinotecan, lægemiddel til behandling af kræft i tyktarm og endetarm.
- Morphin, til behandling af stærke smerter.
- Naloxon, til behandling af afhængighed og abstinenser af opioider.

Du skal *undgå* ovenstående lægemidler under behandlingen med XALKORI.

Prævention i form af tabletter

XALKORI kan nedsætte virkningen af p-piller og mini-piller.

Brug af XALKORI sammen med mad og drikke

Du kan tage XALKORI med og uden mad. Du bør dog ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du er i behandling med XALKORI, fordi grapefrugt kan ændre på mængden af XALKORI i kroppen.

Solbeskyttelse

Du skal undgå at opholde dig i solen i længere perioder. XALKORI kan gøre huden følsom over for sollys (fotosensitivitet), og du bliver måske nemmere solskoldet. Du skal bære beskyttende tøj og/eller bruge solcreme, som dækker huden, som en hjælp til at beskytte dig mod solskoldning, hvis du er nødt til at opholde dig i solen, mens du er i behandling med XALKORI.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager XALKORI.

Kvinder bør ikke blive gravide og mænd bør ikke blive fædre under behandlingen med XALKORI, da lægemidlet kan skade fostret. Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention (ikke p-piller, fordi XALKORI kan nedsætte virkningen af p-piller), mens du tager XALKORI og mindst 90 dage efter du har afsluttet behandlingen med XALKORI.

Du må ikke amme, når du tager XALKORI, da XALKORI kan skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du får synsforstyrrelser eller føler dig svimmel eller meget træt, mens du tager XALKORI, skal du tage hensyn hertil, hvis du skal færdes i trafikken eller arbejde med maskiner.

XALKORI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 200 mg eller 250 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage XALKORI 200 mg og 250 mg hårde kapsler

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den anbefalede dosis til voksne med NSCLC er 1 kapsel på 250 mg, som synkes 2 gange dagligt (i alt 500 mg).
- Den anbefalede dosis til børn og unge med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT er 280 mg/m², som synkes 2 gange dagligt. Den anbefalede dosis udregnes af barnets læge og afhænger af barnets legemsoverfladeareal. Den højeste daglige dosis til børn og unge må ikke overskride 1.000 mg. En voksen skal føre tilsyn, når XALKORI gives.
- Tag den anbefalede dosis én gang om morgenen og 1 gang om aftenen.
- Tag kapslerne på nogenlunde samme tid hver dag.
- Du kan tage kapslerne med eller uden mad, men undgå altid grapefrugt.
- Synk kapslen hel, kapslen må hverken knuses, opløses eller åbnes.

Lægen kan om nødvendigt nedsætte dosis. Lægen kan beslutte at afbryde din behandling med XALKORI permanent, hvis du ikke kan tåle at få XALKORI.

Hvis du har taget for mange XALKORI

Hvis du har taget for mange kapsler, skal du omgående kontakte lægen eller skadestuen. Du kan måske få brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage XALKORI

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis afhænger af, hvor lang tid der er, til du skal tage den næste dosis:

- Hvis du skal tage den næste dosis om **6 timer eller mere**, skal du tage den glemte kapsel lige så snart, du kommer i tanke om det. Tag derefter næste kapsel til sædvanlig tid.
- Hvis du skal tage den næste dosis om **mindre end 6 timer**, skal du springe den glemte kapsel over. Tag derefter næste kapsel til sædvanlig tid.

Fortæl lægen om den glemte dosis ved næste besøg.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (2 kapsler på samme tid) som erstatning for den glemte kapsel.

Hvis du kaster op efter at have taget en dosis XALKORI, må du ikke tage en ekstra dosis, du skal blot tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage XALKORI

Det er vigtigt at tage XALKORI hver dag, ligeså længe som lægen har sagt. Hvis du ikke er i stand til at tage lægemidlet, som lægen har anvist, eller du føler, at du ikke behøver den mere, skal du straks kontakte lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger også bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

Det er ikke alle bivirkninger, der er set hos voksne med NSCLC, som er blevet observeret hos børn og unge med ALCL eller IMT, men de samme bivirkninger, der forekommer hos voksne patienter med lungekræft, bør tages i betragtning for børn og unge med ALCL eller IMT.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af de følgende alvorlige bivirkninger (se også punkt 2 ”Det skal du vide, før du begynder at tage XALKORI”):

- **Leversvigt**
Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig mere træt end normalt, får gulfarvning af hud eller øjne, mørkfarvning af urinen (tefarvet), kvalme, opkastning eller nedsat appetit eller smerter i højre side af maven, kløe eller hvis du lettere får blå mærker end du plejer. For at kontrollere leverfunktionen vil lægen tage blodprøver, og hvis værdierne er for høje, kan det være nødvendigt, at lægen sætter dosis af XALKORI ned eller stopper behandlingen.
- **Betændelsesagtig tilstand i lungerne**
Kontakt straks lægen, hvis du får åndenød især hvis du også har hoste og feber.
- **Nedsat antal hvide blodlegemer (herunder neutrofile granulocytter)**
Fortæl straks lægen, hvis du får feber eller en infektion. Lægen kan tage en blodprøve, og hvis værdierne er unormale, kan det være nødvendigt, at lægen nedsætter dosis af XALKORI.
- **Svimmelhed, med besvimelse eller ubehag i brystet**
Kontakt straks lægen, hvis du får disse symptomer, det kan være tegn på ændringer i hjertets elektriske impulser (kan ses på elektrokardiogram (ekg)) eller unormal hjerterytme. Det kan være nødvendigt, at lægen undersøger dit hjerte ved hjælp af et ekg under behandlingen med XALKORI.

- **Delvist eller fuldstændigt synstab på et eller begge øjne**
Kontakt straks lægen, hvis du får nye problemer med synet, synstab eller synsændringer såsom problemer med at se med et eller begge øjne. Din læge vil måske sætte behandlingen med XALKORI på pause eller standse den permanent og henvise dig til en øjenlæge.

Børn og unge, der tager XALKORI til behandling af ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT: Lægen skal henvise dig til en øjenlæge, inden behandlingen med XALKORI starter, og senest 1 måned efter start af behandling med XALKORI, så denne kan kontrollere, om du har problemer med synet. Du skal have foretaget en øjenundersøgelse hver 3. måned under behandlingen med XALKORI og oftere, hvis der opstår nye problemer med synet.

- **Alvorlige problemer med mave-tarm-kanalen hos børn og unge med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT**
XALKORI kan give kraftig diarré, kvalme eller opkastning. Kontakt straks lægen, hvis du får problemer med at synke, hvis du kaster op eller får diarré under behandlingen med XALKORI. Din læge kan give dig lægemidler, som kan forebygge eller behandle diarré, kvalme og opkastning. Din læge kan anbefale dig at drikke mere væske eller udskrive elektrolyttilskud eller andre ernæringstilskud, hvis du udvikler alvorlige symptomer.

Andre bivirkninger af XALKORI hos voksne med NSCLC kan være:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Synsforstyrrelser (lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, flydere eller dobbeltsyn, som almindeligvis begynder lige efter behandlingen med XALKORI er påbegyndt).
- Ubehag i maven, herunder opkastning, diarré, kvalme.
- Hævede fødder, ankler eller hænder på grund af væskeophobning (ødemer).
- Forstoppelse.
- Unormale blodprøveresultater for leverfunktionen.
- Nedsat appetit.
- Træthed.
- Svimmelhed.
- Prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i led, hænder og fødder (neuropati).
- Smagsforstyrrelser.
- Smerter i maven
- Blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).
- Hududslæt.
- Langsom puls.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Fordøjelsesproblemer.
- Forhøjede indhold af kreatinin i blodet (kan tyde på, at nyrerne ikke fungerer normalt).
- Forhøjede indhold af enzymet alkalisk fosfatase i blodet (det kan tyde på et dårligt fungerende eller beskadiget organ, såsom lever, bugspytkirtel, knogle, skjoldbruskkirtel eller galdeblære).
- For lidt fosfor i blodet, hvilket kan gøre dig forvirret eller give muskelsvaghed (hypofosfatæmi).
- Nyrecyste (væskefyldt hulrum i nyrerne).
- Besvimelse.
- Betændelse i spiserøret.
- Nedsat indhold af testosteron i blodet, et mandligt kønshormon.
- Hjertesvigt.

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Hul (perforering) i maven eller tarmen.
- Følsomhed over for sollys (fotosensitivitet).

- Forhøjede niveauer i blodprøveresultater ved kontrol for muskelskade (højt indhold af kreatinfosfokinase).

Andre bivirkninger af XALKORI hos børn og unge med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT kan være:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Unormale blodprøveresultater for leverfunktionen.
- Synsforstyrrelser (lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, flydere eller dobbeltsyn), som ofte begynder lige efter behandlingen med XALKORI er påbegyndt).
- Smerter i maven.
- Forhøjede indhold af kreatinin i blodet (kan tyde på, at nyrerne ikke fungerer normalt).
- Blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).
- Nedsat antal blodplader i blodet (kan øge risikoen for blødning og blå mærker).
- Træthed.
- Nedsat appetit.
- Forstoppelse.
- Hævede fødder, ankler eller hænder på grund af væskeophobning (ødemer).
- Forhøjet indhold af enzymet alkalisk fosfatase i blodet (det kan tyde på et dårligt fungerende eller beskadiget organ, såsom lever, bugspytkirtel, knogle, skjoldbruskkirtel eller galdeblære).
- Prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i led, hænder og fødder (neuropati).
- Svimmelhed.
- Fordøjelsesproblemer.
- Smagsforstyrrelser.
- For lidt fosfor i blodet, hvilket kan gøre dig forvirret eller give muskelsvaghed (hypofosfatæmi).

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Hududslæt.
- Betændelse i spiserøret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis indhold og/eller pakning er skadet eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

XALKORI indeholder:

- Aktivt stof: crizotinib. XALKORI kapsler kan fås i forskellige styrker.
XALKORI 200 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 200 mg crizotinib.
XALKORI 250 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 250 mg crizotinib.
- Øvrige indholdsstoffer (se også afsnit 2 "XALKORI indeholder natrium"):
Kapselindhold: kolloid vandfri silica, mikrokrySTALLinsk cellulose, vandfrit calciumhydrogenphosphat, natriumstivelsesglycolat (type A), magnesiumstearat.
Kapselskal indeholder: gelatine, titaniumdioxid (E171) og rød jernoxid (E172).
Printblæk: shellac (E904), propylenglycol (E1520), kaliumhydroxid (E525) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

XALKORI 200 mg er en hård gelatinekapsel med pink overdel og hvid underdel, der er mærket med sort blæk "Pfizer" på overdelen og "CRZ 200" på underdelen.

XALKORI 250 mg er en hård gelatinekapsel med pink overdel og underdel, der er mærket med sort blæk "Pfizer" på overdelen og "CRZ 250" på underdelen.

XALKORI findes i blisterpakninger med 60 hårde kapsler og i en plastikbeholder med 60 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1488 37 00

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 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +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 22817690

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, 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)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om XALKORI på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning
XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning
XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning
crizotinib

Ordene "du/dig/din/dine" bruges til at henvise til både patienten og den person, der varetager omsorgen for barnet eller den unge patient.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage XALKORI
3. Sådan gives XALKORI granulat i kapsler til åbning
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Instruktioner vedrørende brugen

1. Virkning og anvendelse

XALKORI er et lægemiddel, der bruges til behandling af kræft. XALKORI indeholder det aktive stof crizotinib, som anvendes til behandling af voksne med en særlig form for lungekræft, som kaldes ikke-småcellet lungekræft, hvor der er en ændring eller en fejl i enten et gen, som kaldes anaplastisk lymfomkinase (ALK), eller et gen, som kaldes ROS1.

XALKORI bruges til at behandle børn og unge (i alderen > 1 til < 18 år) med en type tumor, der kaldes anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), eller en type tumor, der kaldes inflammatorisk myofibroblasttumor (IMT), som har en bestemt omstrukturering eller defekt i et gen, der kaldes anaplastisk lymfomkinase (ALK).

XALKORI kan udskrives til børn og unge som behandling af ALCL, hvis tidligere behandling ikke har hjulpet med at standse sygdommen.

XALKORI kan udskrives til børn og unge som behandling af IMT, hvis tidligere behandling ikke har hjulpet med at standse sygdommen.

Du må kun få dette lægemiddel under tilsyn af en læge, der har erfaring med kræftbehandling. Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan XALKORI virker, eller hvorfor du har fået denne medicin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage XALKORI

Tag ikke XALKORI

- hvis du er allergisk over for crizotinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i XALKORI (angivet i punkt 6 "XALKORI indeholder").

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager XALKORI:

- Hvis du har moderat eller alvorlig leversygdom.
- Hvis du på noget tidspunkt har haft andre lungeproblemer. Nogle lungeproblemer bliver værre under behandlingen med XALKORI, fordi XALKORI kan give en betændelseslignende tilstand i lungerne under behandlingen. Fortæl det straks til lægen, hvis du får nye forværrede symptomer herunder besvær med at trække vejret, åndenød, hoste med eller uden slim eller feber.
- Hvis du har fået at vide, at du har forstyrrelser i hjerterytmen kaldet forlænget QT-interval, som kan ses på et elektrokardiogram (ekg).
- Hvis din puls er langsom.
- Hvis du på noget tidspunkt har haft mave- eller tarmproblemer som f.eks. huller (perforering), eller hvis du har lidelser, der giver betændelse i maven (divertikulitis), eller hvis du har kræft, der har bredt sig i maven (metastase).
- Hvis du har synsforstyrrelser (ser lysglimt, har sløret syn eller dobbeltsyn).
- Hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- Hvis du bliver behandlet med lægemidler nævnt under afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med XALKORI".

Fortæl det til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Kontakt straks lægen, når du har taget XALKORI:

- Hvis du oplever stærke smerter i maven eller underlivet, feber, kulderystelser, åndenød, hjertebanken, delvist eller fuldstændigt synstab (på et eller begge øjne) eller ændringer i afføringsmønsteret.

Børn og unge

Indikationen ikke-småcellet lungekræft omfatter ikke børn og unge. Giv ikke dette lægemiddel til børn under 1 år med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT. En voksen skal føre tilsyn, når XALKORI gives til børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med XALKORI

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Følgende lægemidler kan især øge risikoen for at få bivirkninger af XALKORI:

- Clarithromycin, telithromycin, erythromycin, antibiotika til behandling af infektioner med bakterier.
- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, bruges til behandling af svampeinfektion.
- Atazanavir, ritonavir, cobicistat bruges til behandling af hiv-infektioner/AIDS.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af XALKORI:

- Phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital, lægemidler mod epileptiske kramper eller anfald.
- Rifabutin, rifampicin, bruges til behandling af tuberkulose.
- Naturlægemiddel, som indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) – til lindring af nedtrykthed.

XALKORI kan øge bivirkninger i forbindelse med følgende lægemidler:

- Alfentanil og andre korttidsvirkende stærke smertestillende lægemidler som fx fentanyl (anvendes under operation).
- Kinidin, digoxin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem til behandling af problemer med hjertet.
- Lægemidler mod forhøjet blodtryk, der kaldes beta-blokkere, fx atenolol, propranolol og labetalol.
- Pimozid, til behandling af psykisk sygdom.
- Metformin, til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus).
- Procainamid, til behandling af forstyrrelser i hjerterytmen.
- Cisaprid, til behandling af maveproblemer.
- Ciclosporin, sirolimus og tacrolimus til patienter, der er blevet transplanteret.
- Migrænemidler som ergotamin, dihydroergotamin og lignende.
- Dabigatran, der får blodet til at størkne langsommere.
- Colchicin, til behandling af urinsyreigt.
- Pravastatin, til behandling af for højt kolesterol.
- Clonidin, guanfacin, til behandling af for højt blodtryk.
- Mefloquin, til forebyggelse af malaria.
- Pilocarpin, til behandling af forhøjet tryk i øjet (grøn stær – en alvorlig øjensygdom).
- Antikolinerge midler, til at genoprette muskelfunktion.
- Lægemidler mod psykose, psykisk lidelse.
- Moxifloxacin, til behandling af bakterieinfektioner.
- Methadon, til behandling af smerter og til behandling af misbrug.
- Bupropion, til behandling af depression samt til rygeafvænning.
- Efavirenz, raltegravir til behandling af hiv-infektion.
- Irinotecan, lægemiddel til behandling af kræft i tyktarm og endetarm.
- Morphin, til behandling af stærke smerter.
- Naloxon, til behandling af afhængighed og abstinenser af opioider.

Du skal *undgå* ovenstående lægemidler under behandlingen med XALKORI.

Prævention i form af tabletter

XALKORI, kan det nedsætte virkningen af p-piller eller mini-piller.

Brug af XALKORI sammen med mad og drikke

Du kan tage XALKORI med og uden mad. Du må ikke strø XALKORI granulatet ud over mad. Du bør undgå at drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du er i behandling med XALKORI, fordi grapefrugt kan ændre på mængden af XALKORI i kroppen.

Solbeskyttelse

Du skal undgå at opholde dig i solen i længere perioder. XALKORI kan gøre huden følsom over for sollys (fotosensitivitet), og du bliver måske nemmere solskoldet. Du skal bære beskyttende tøj og/eller bruge solcreme, som dækker huden, som en hjælp til at beskytte dig mod solskoldning, hvis du er nødt til at opholde dig i solen, mens du er i behandling med XALKORI.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager XALKORI.

Det anbefales, at kvinder undgår at blive gravide og at mænd ikke bliver fædre under behandlingen med XALKORI, da lægemidlet kan skade fostret.

Hvis du er i den fødedygtige alder, eller kan blive far til et barn, skal du bruge passende prævention, mens du tager XALKORI og i mindst 90 dage efter behandlingen med XALKORI er afsluttet, fordi virkningen af orale præventionsmidler kan være utilstrækkelig under behandling med XALKORI.

Du må ikke amme, når du tager XALKORI, da XALKORI kan skade barnet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du får synsforstyrrelser eller føler dig svimmel eller meget træt, mens du tager XALKORI, skal du tage hensyn hertil, hvis du skal færdes i trafikken eller arbejde med maskiner.

XALKORI indeholder saccharose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan gives XALKORI granulat i kapsler til åbning

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den anbefalede dosis til børn og unge med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT er 280 mg/m² som synkes to gange dagligt. Den anbefalede dosis udregnes af barnets læge og afhænger af barnets legemsoverfladeareal. Den højeste daglige dosis til børn og unge må ikke overskride 1.000 mg. En voksen skal føre tilsyn, når XALKORI gives.
- Giv den anbefalede dosis én gang om morgenen og én gang om aftenen.
- Giv granulatet på nogenlunde samme tid hver dag.
- Granulatet skal gives i munden, og må hverken knuses, tygges eller strøs ud over maden.
- Kapselskallen må ikke sluges.

Administration

Der henvises til punkt 7 "Instruktioner vedrørende brugen" til sidst i denne indlægsseddel for detaljerede oplysninger om, hvordan du skal give XALKORI granulatet.

- Hold kapslen sådan, at ordet "Pfizer" vender opad, og bank på kapslen for at sikre, at alt granulatet befinder sig i den nederste halvdel af kapslen.
- Klem forsigtig bunden af kapslen.
- Drej toppen af kapslen.
- Hæld granulatet direkte i barnets mund ELLER hæld granulatet ud i en ske eller et medicinbæger, og hæld det derefter i barnets mund.
- Bank på den åbne kapsel for at sikre, at alt granulatet er blevet givet.
- Hvis barnet ikke kan tage den fulde dosis på én gang, kan lægemidlet gives i mindre portioner, indtil hele dosis er givet.
- Giv barnet vand at drikke umiddelbart efter administrationen for at sikre, at alt granulatet synkes.
- Så snart granulatet er blevet indtaget, kan der gives anden væske eller mad dog undtaget grapefrugtjuice og grapefrugt.

Lægen kan om nødvendigt nedsætte dosis. Lægen kan beslutte at afbryde din behandling med XALKORI permanent, hvis du ikke kan tåle at få XALKORI.

Hvis du har taget for meget XALKORI

Hvis du ved et uheld har taget for meget granulat, skal du omgående kontakte lægen eller apotekspersonalet. Du kan måske få brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage XALKORI

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis afhænger af, hvor lang tid der er, til du skal tage den næste dosis.

- Hvis du skal tage den næste dosis om **6 timer eller mere**, skal du tage den glemte dosis lige så snart, du kommer i tanke om det. Tag derefter næste dosis til sædvanlig tid.

- Hvis du skal tage den næste dosis om **mindre end 6 timer**, skal du springe den glemte dosis over. Tag derefter næste dosis til sædvanlig tid.

Fortæl lægen om den glemte dosis ved næste besøg.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget en dosis XALKORI, må du ikke tage en ekstra dosis, du skal blot tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage XALKORI

Det er vigtigt at tage XALKORI hver dag, ligeså længe som lægen har sagt. Hvis du ikke er i stand til at tage lægemidlet, som lægen har anvist, eller du føler, at du ikke behøver den mere, skal du straks kontakte lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, også bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

Det er ikke alle bivirkninger, der er set hos voksne med NSCLC, som er blevet observeret hos børn og unge med ALCL eller IMT, men de samme bivirkninger, der forekommer hos voksne patienter med lungekræft, bør tages i betragtning for børn og unge med ALCL eller IMT.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af de følgende alvorlige bivirkninger (se også punkt 2 "Det skal du vide, før du begynder at tage XALKORI").

- **Leversvigt**
Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig mere træt end normalt, får gulfarvning af hud eller øjne, mørkfارvning af urinen (tefarvet), kvalme, opkastning eller nedsat appetit eller smerter i højre side af maven, kløe eller hvis du lettere får blå mærker end du plejer. For at kontrollere leverfunktionen vil lægen tage blodprøver, og hvis værdierne er for høje, kan det være nødvendigt, at lægen sætter dosis af XALKORI ned eller stopper behandlingen.
- **Betændelsesagtig tilstand i lungerne**
Kontakt straks lægen, hvis du får åndenød, især hvis du også har hoste og feber.
- **Nedsat antal hvide blodlegemer (herunder neutrofile granulocytter)**
Fortæl straks lægen, hvis du får feber eller en infektion. Lægen kan tage en blodprøve, og hvis værdierne er unormale, kan det være nødvendigt, at lægen nedsætter dosis af XALKORI.
- **Svimmelhed, besvimelse eller ubehag i brystet**
Kontakt straks lægen, hvis du får disse symptomer, det kan være tegn på ændringer i hjertets elektriske impulser (kan ses på elektrokardiogram (ekg)) eller unormal hjerterytme. Det kan være nødvendigt, at lægen undersøger dit hjerte ved hjælp af et ekg under behandlingen med XALKORI.
- **Delvist eller fuldstændigt synstab på et eller begge øjne**
Kontakt straks lægen, hvis du får nye problemer med synet, synstab eller synsændringer såsom problemer med at se med et eller begge øjne. Din læge vil måske sætte behandlingen med XALKORI på pause eller standse den permanent og henvise dig til en øjenlæge.

Børn og unge, der tager XALKORI til behandling af ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT: Lægen skal henvise dig til en øjenlæge, inden behandlingen med XALKORI starter, og senest 1 måned efter start af behandling med XALKORI, så denne kan kontrollere, om du har problemer med synet. Du skal have foretaget en øjenundersøgelse hver 3. måned under behandlingen med XALKORI og oftere, hvis der opstår nye problemer med synet.

- **Alvorlige problemer med mave-tarm-kanalen hos børn og unge med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT**

XALKORI kan give kraftig diarré, kvalme eller opkastning. Kontakt straks lægen, hvis du får problemer med at synke, hvis du kaster op eller får diarré under behandlingen med XALKORI. Din læge kan give dig lægemidler, som kan forebygge eller behandle diarré, kvalme og opkastning. Din læge kan anbefale dig at drikke mere væske eller udskrive elektrolyttilskud eller andre ernæringstilskud, hvis du udvikler alvorlige symptomer.

Andre bivirkninger af XALKORI hos voksne med NSCLC kan være:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Synsforstyrrelser (lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, flydere eller dobbeltsyn, som almindeligvis begynder lige efter behandlingen med XALKORI er påbegyndt).
- Ubehag i maven, herunder opkastning, diarré, kvalme.
- Hævede fødder, ankler eller hænder på grund af væskeophobning (ødemer).
- Forstoppelse.
- Unormale blodprøveresultater for leverfunktionen.
- Nedsat appetit.
- Træthed.
- Svimmelhed.
- Prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i led, hænder og fødder (neuropati).
- Smagsforstyrrelser.
- Smerter i maven.
- Blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).
- Hududslæt.
- Langsom puls

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Fordøjelsesproblemer.
- Forhøjede indhold af kreatinin i blodet (kan tyde på, at nyrerne ikke fungerer normalt).
- Forhøjede indhold af enzymet alkalisk fosfatase i blodet (det kan tyde på et dårligt fungerende eller beskadiget organ, såsom lever, bugspytkirtel, knogle, skjoldbruskkirtel eller galdeblære).
- For lidt fosfor i blodet, hvilket kan gøre dig forvirret eller give muskelsvaghed (hypofosfatæmi).
- Nyrecyste (væskefyldt hulrum i nyrerne).
- Besvimelse.
- Betændelse i spiserøret.
- Nedsat indhold af testosteron i blodet, et mandligt kønshormon.
- Hjertesvigt.

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Hul (perforering) i maven eller tarmen.
- Følsomhed over for sollys (fotosensitivitet).
- Forhøjede niveauer i blodprøveresultater ved kontrol for muskelskade (højt indhold af kreatinfosfokinase).

Andre bivirkninger af XALKORI hos børn og unge med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT kan være:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Unormale blodprøveresultater for leverfunktionen.
- Synsforstyrrelser (lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, flydere eller dobbeltsyn, som almindeligvis begynder lige efter behandlingen med XALKORI er påbegyndt).
- Smerter i maven.
- Forhøjede indhold af kreatinin i blodet (kan tyde på, at nyrerne ikke fungerer normalt).
- Blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).
- Nedsat antal blodplader i blodet (kan øge risikoen for blødning og blå mærker).
- Træthed.
- Nedsat appetit.
- Forstoppelse.
- Hævede fødder, ankler eller hænder på grund af væskeophobning (ødemer).
- Forhøjede indhold af enzymet alkalisk fosfatase i blodet (det kan tyde på et dårligt fungerende eller beskadiget organ, såsom lever, bugspytkirtel, knogle, skjoldbruskkirtel eller galdeblære).
- Prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i led, hænder og fødder (neuropati).
- Svimmelhed.
- Fordøjelsesproblemer.
- Smagsforstyrrelser.
- For lidt fosfor i blodet (hypofosfatæmi), hvilket kan gøre dig forvirret eller give muskelsvaghed.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Hududslæt.
- Betændelse i spiserøret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
- Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er skadet eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. De tomme kapselskaller med XALKORI oralt granulat kan smides ud sammen med husholdningsaffaldet. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

XALKORI indeholder:

- Aktivt stof: crizotinib.
XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning: Hver kapsel indeholder 20 mg crizotinib
XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning: Hver kapsel indeholder 50 mg crizotinib

XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning: Hver kapsel indeholder 150 mg crizotinib

- Øvrige indholdsstoffer (se også punkt 2 "XALKORI indeholder natrium"):
Granulatindhold: stearylalkohol, poloxamer, saccharose, talkum (E553b), hypromellose (E464), macrogol (E1521), glycerylmonostearat (E471), mellemkædede triglycerider.
Kapselskal: gelatine, titaniumdioxid (E171), brilliant blue (E133) eller sort jernoxid (E172).
Printblæk: shellac (E904), propylenglycol (E1520), kaliumhydroxid (E525), sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

XALKORI granulatet er hvidt til gråligthvidt i kapsler til åbning.

XALKORI 20 mg granulat i kapsler til åbning består af en lyseblå overdel, der er mærket med "Pfizer" med sort blæk og en hvid underdel, der er mærket med "CRZ 20" med sort blæk.

XALKORI 50 mg granulat i kapsler til åbning består af en grå overdel, der er mærket med "Pfizer" med sort blæk og en lysegrå underdel, der er mærket med "CRZ 50" med sort blæk.

XALKORI 150 mg granulat i kapsler til åbning består af en lyseblå overdel, der er mærket med "Pfizer" med sort blæk og en lyseblå underdel, der er mærket med "CRZ 150" med sort blæk.

Lægemidlet leveres i plastbeholdere med 60 kapsler til åbning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +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 22817690

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, 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)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde detaljerede oplysninger om dette lægemiddel på forskellige sprog ved at scanne QR-koden, der findes på den ydre pakning med en mobil enhed.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

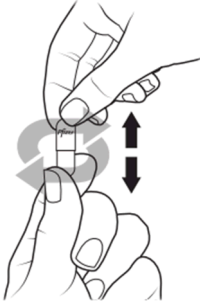
7. Instruktioner vedrørende brugen

Læs hele punkt 7, før du begynder at bruge XALKORI granulat i kapsler til åbning.

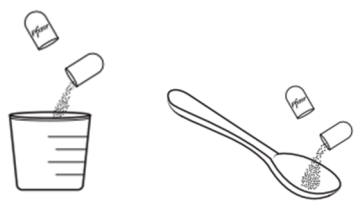
Ting du skal bruge for at kunne give XALKORI granulatet:

- XALKORI granulat i kapsel/kapsler som ordineret af lægen.
- En ske eller et medicinbæger, som du selv skal anskaffe.

Klargøring af XALKORI granulat (trin 1 til 3):

Trin 1	Tag det nødvendige antal kapsler til den ordinerede dosis af XALKORI granulat fra beholderen/holderne.
Trin 2	• Hold kapslen, så skriften "Pfizer" er øverst. • Bank på kapslen for at sikre, at granulatet falder ned i bunden. Klem forsigtig bunden af kapslen for at løsne toppen af kapslen fra bunddelen. 
Trin 3	Tag forsigtigt fat i toppen, og drej den og bunden i hver sin retning, og træk delene fra hinanden for at åbne kapslen. 

Sådan giver du XALKORI granulat (trin 4): Du kan give dit barn granulatet, der skal synkes, på **to måder**.

Trin 4	Mulighed 1 (Hæld granulatet direkte i barnets mund)	• Hæld alt granulatet fra 1 kapsel direkte i barnets mund. • Bank efter behov forsigtigt på selve kapslen med en finger for at sikre, at alt granulatet bliver givet. • Så snart du har givet XALKORI granulatet, skal du give en passende mængde vand at drikke for at sikre, at barnet sluger alt granulatet. • Hvis det er nødvendigt med mere end 1 kapsel for at nå den ordinerede dosis, gentages fremgangsmåden med at give granulatet, der skal synkes, fra hver kapsel, der åbnes, efterfulgt af vand. 
	Mulighed 2 (Hæld granulatet med et doseringshjælpemiddel)	• Tøm den ordinerede dosis af granulat fra kapslen/kapslerne over i et tørt doseringshjælpemiddel. • Hæld alt granulatet fra doseringshjælpemidlet i barnets mund. • Så snart du har givet XALKORI granulatet, skal du give en passende mængde vand at drikke for at sikre, at barnet sluger alt granulatet. • Hvis barnet ikke kan tage den ordinerede dosis på én gang, kan du give granulatet, der skal sluges, i portioner, der er passende til barnet, efterfulgt af vand, indtil den fulde dosis er taget. 

Så snart trin 4 er gennemført, kan der gives anden væske eller mad dog undtaget grapefrugtjuice eller grapefrugt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvordan du klargør eller giver den ordinerede dosis XALKORI granulat til dit barn.