

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XALKORI 200 mg, hårda kapslar
XALKORI 250 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

XALKORI 200 mg, hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 200 mg crizotinib.

XALKORI 250 mg, hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 250 mg crizotinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

XALKORI 200 mg, hårda kapslar

Vit ogenomskinlig och rosa ogenomskinlig hård kapsel, märkt med ”Pfizer” på överdelen och ”CRZ 200” på underdelen.

XALKORI 250 mg, hårda kapslar

Rosa ogenomskinlig hård kapsel, märkt med ”Pfizer” på överdelen och ”CRZ 250” på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

XALKORI som monoterapi är indicerat för:

- Första linjens behandling av vuxna med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).
- Behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).
- Behandling av vuxna med ROS1-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med XALKORI ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

ALK- och ROS1-testning

En korrekt och validerad analys av antingen ALK eller ROS1 krävs för att identifiera vilka patienter som ska behandlas med XALKORI (se avsnitt 5.1 för information om analyser som använts i prövningarna).

Antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC-status ska fastställas innan behandling med crizotinib påbörjas. Analys ska utföras på laboratorier med kunskaper i den speciella metodik som används (se avsnitt 4.4).

Dosering

Rekommenderad doseringsregim för XALKORI är 250 mg två gånger dagligen (500 mg dagligen), som tas kontinuerligt.

Om en dos skulle missas, ska den tas så snart patienten kommer ihåg det om det inte är mindre än 6 timmar till nästa dos. I det senare fallet ska patienten inte ta den missade dosen. Patienten ska inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en missad dos.

Dosjusteringar

Avbrytande av behandling och/eller dosreduktion kan behövas baserat på säkerhet och tolerabilitet för den enskilde patienten. Hos 1722 patienter som behandlades med crizotinib för antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC sammantaget i kliniska studier var de mest frekventa biverkningarna ($\geq 3\%$) förknippade med dosuppehåll neutropeni, förhöjda transaminaser, kräkningar och illamående. De mest frekventa biverkningarna ($\geq 3\%$) förknippade med dosreduktion var förhöjda transaminaser och neutropeni. Om dosen måste reduceras för patienter som behandlas med crizotinib 250 mg peroralt två gånger dagligen ska dosen crizotinib reduceras enligt nedan.

- Första dosreduktion: XALKORI 200 mg peroralt två gånger dagligen
- Andra dosreduktion: XALKORI 250 mg peroralt en gång dagligen
- Avsluta behandlingen permanent om patienten inte tolererar XALKORI 250 mg peroralt en gång dagligen

Riktlinjer för dosminskning vid hematologiska och icke-hematologiska toxiciteter finns i tabell 1 och tabell 2. För patienter som behandlas med en lägre dos crizotinib än 250 mg två gånger dagligen gäller respektive riktlinjer för dosreduktion i tabell 1 och 2.

Tabell 1. Dosändring av XALKORI – hematologiska toxiciteter^{a,b}

CTCAE^c-grad	XALKORI-behandling
Grad 3	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤ 2 , därefter återupptas behandlingen med samma dosering
Grad 4	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤ 2 , därefter återupptas behandlingen med nästa lägre dos ^{d,e}

^aMed undantag för lymfopeni (om den inte är förenad med kliniska händelser, t.ex. opportunistiska infektioner)

^bFör patienter som utvecklar neutropeni eller leukopeni, se även avsnitt 4.4 och 4.8.

^cNational Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events

^dVid fortsatt toxicitet, ska behandlingen avbrytas tills återhämtning skett till grad ≤ 2 , därefter ska behandlingen återupptas till en dosering på 250 mg en gång dagligen. Behandlingen måste avbrytas permanent vid fortsatt toxicitet grad 4.

^eFör patienter som behandlas med 250 mg en gång dagligen eller som fått dosen sänkt till 250 mg en gång dagligen ska behandlingen avbrytas under utvärdering.

Tabell 2. Dosändring av XALKORI – icke hematologiska toxiciteter

CTCAE ^a -grad	XALKORI-behandling
Förhöjda ALAT- eller ASAT-värden grad 3 eller 4 med totalt bilirubin grad ≤ 1	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤ 1 eller till baslinjevärdet, därefter återupptas behandlingen med 250 mg en gång dagligen och trappas upp till 200 mg två gånger dagligen om dosen tolereras kliniskt ^{b,c}
Förhöjda ALAT- eller ASAT-värden grad 2, 3 eller 4 med samtidig ökning av totalt bilirubin grad 2, 3 eller 4 (i avsaknad av kolestas eller hemolys)	Avsluta behandlingen permanent
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit av alla grader	Behandlingsuppehåll om ILD/pneumonit misstänks och avsluta behandlingen permanent om behandlingsrelaterad ILD/pneumonit diagnostiseras ^d
QTc-förlängning, grad 3	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤ 1 , kontrollera elektrolyter och korrigera vid behov, därefter återupptas behandlingen med nästa lägre dos ^{b,c}
QTc-förlängning grad 4	Avsluta behandlingen permanent
Bradykardi av grad 2, 3 ^{d,e} Symtomatisk, kan vara allvarlig och medicinskt signifikant, medicinsk intervention indikerad	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤ 1 eller tills hjärtfrekvensen är 60 eller högre Utvärdera samtidigt läkemedel kända för att orsaka bradykardi, liksom blodtryckssänkande läkemedel Om annan pågående läkemedelsbehandling med bidragande effekt identifieras och sätts ut, eller om dosen av sådant läkemedel justeras, återupptas XALKORI-behandlingen med tidigare dos när återhämtning skett till grad ≤ 1 eller när hjärtfrekvensen är 60 eller högre Om ingen annan läkemedelsbehandling med bidragande effekt identifieras eller om annan läkemedelsbehandling med bidragande effekt inte sätts ut eller dosen av sådant läkemedel inte justeras, återupptas XALKORI-behandlingen med reducerad dos ^c när återhämtning skett till grad ≤ 1 eller när hjärtfrekvensen är 60 eller högre
Bradykardi, grad 4 ^{d,e,f} Livshotande konsekvenser, akut intervention indikerad	Behandlingen avslutas permanent om ingen annan bidragande läkemedelsbehandling identifieras Om annan bidragande läkemedelsbehandling identifieras och sätts ut eller om dosen av sådant läkemedel justeras, återupptas XALKORI-behandlingen med 250 mg en gång dagligen ^c när återhämtning skett till grad ≤ 1 eller när hjärtfrekvensen är 60 eller högre, med täta kontroller
Ögonsjukdom, grad 4 (synförlust)	Avbryt behandlingen under utredning av allvarlig synförlust

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events^b XALKORI-behandlingen ska avbrytas permanent vid fortsatt toxicitet \geq grad 3. Se avsnitt 4.4 och 4.8.^c För patienter som behandlas med 250 mg en gång dagligen eller som fått dosen sänkt till 250 mg en gång dagligen ska behandlingen avbrytas under utvärdering.^d Se avsnitt 4.4 och 4.8.^e Hjärtfrekvens under 60 slag per minut (bpm).

^f Avsluta behandlingen permanent vid fortsatt toxicitet.

Nedsatt leverfunktion

Crizotinib metaboliseras i hög utsträckning i levern. Behandling med crizotinib ska ske med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se tabell 2 och avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Baserat på klassificeringen av National Cancer Institute (NCI), rekommenderas ingen justering av startdosen av crizotinib för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (antingen ASAT > ULN (övre gränsen för normalvärde) och totalt bilirubin ≤ ULN eller ASAT och totalt bilirubin > ULN men ≤ 1,5 x ULN). Startdosen av crizotinib för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (ASAT och totalt bilirubin > 1,5 x ULN och ≤ 3 x ULN) rekommenderas vara 200 mg två gånger dagligen. Startdosen av crizotinib för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (ASAT och totalt bilirubin > 3 x ULN) rekommenderas vara 250 mg en gång dagligen. (se avsnitt 5.2). Dosjustering av crizotinib enligt Child-Pugh-klassificering har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

När det gäller patienter med lätt ($60 \leq \text{ kreatininclearance (CL}_{\text{cr}}) < 90 \text{ ml/min}$) eller måttligt ($30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion rekommenderas ingen ändring av startdosen, eftersom den farmakokinetiska populationsanalysen inte indikerade några kliniskt relevanta förändringar i steady-state vid exponering för crizotinib hos dessa patienter. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$) kan få en ökad plasmakoncentration av crizotinib. Startdosen av crizotinib bör justeras till 250 mg en gång dagligen för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte behandlas med peritonealdialys eller hemodialys. Dosen kan ökas till 200 mg två gånger dagligen baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet efter minst fyra veckors behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

Ingen justering av startdosen är nödvändig (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för crizotinib för pediatrika patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kapslarna ska sväljas hela, helst med vatten. De ska inte krossas, lösas upp eller öppnas. De kan tas med eller utan föda. Grapefrukt och grapefruktjuice bör undvikas eftersom det kan öka plasmakoncentrationen av crizotinib. Johannesört bör undvikas eftersom det kan sänka plasmakoncentrationen av crizotinib (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot crizotinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Analys av ALK- och ROS1-status

Vid analys av antingen en patients ALK-status eller ROS1-status är det viktigt att en väl validerad och robust metod väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat.

Levertoxicitet

Läkemedelsinducerad levertoxicitet (inkluderande fall med dödlig utgång) har rapporterats hos patienter som behandlats med crizotinib i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Leverfunktionsvärden inklusive test av ALAT, ASAT och totalt bilirubin ska kontrolleras varje vecka under de första två behandlingsmånaderna och därefter en gång i månaden. Kontrollera med tätare intervall när det är

kliniskt indikerat, vid ökning till grad 2, 3 eller 4. När det gäller patienter som får förhöjda transaminasvärden, se avsnitt 4.2.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Allvarlig, livshotande eller fatal interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit kan förekomma hos patienter som behandlas med crizotinib. Patienter med lungsymtom som kan tyda på ILD/pneumonit ska övervakas. Uppehåll i crizotinibbehandlingen ska göras vid misstanke om ILD/pneumonit. Läkemedelsinducerad ILD/pneumonit ska övervägas vid differentialdiagnostisering av patienter med tillstånd som liknar ILD, såsom pneumonit, strålningspneumonit, överkänslighetspneumonit, interstitiell pneumonit, lungfibros, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), alveolit, lunginfiltration, pneumoni, lungödem, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, pleuraeffusion, aspirations pneumonit, bronkit, obliterativ bronkiolit och bronkiektasi. Andra potentiella orsaker till ILD/pneumonit ska uteslutas och behandlingen med crizotinib ska avbrytas permanent om patienten får diagnosen behandlingsrelaterad ILD/pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Förlängt QT-intervall

QTc-förlängning har observerats i kliniska studier hos patienter behandlade med crizotinib (se avsnitt 4.8 och 5.2), vilket kan leda till en förhöjd risk för ventrikulär takyarytmi (t.ex. Torsade de Pointes) eller plötslig död. Nyttan och de potentiella riskerna med crizotinib ska övervägas innan behandling påbörjas hos patienter med tidigare känd bradykardi som har anamnes på eller är predisponerade för QTc-förlängning, som tar antiarytmika eller andra läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet och hos patienter med relevant tidigare känd hjärtsjukdom och/eller elektrolytstörningar. Crizotinib ska administreras med försiktighet till dessa patienter och regelbundna kontroller med elektrokardiogram (EKG), elektrolyter och njurfunktion krävs. När crizotinib används ska EKG och elektrolyter (t.ex. kalcium, magnesium, kalium) kontrolleras så nära före den första dosen som möjligt och regelbundna kontroller med EKG och elektrolyter rekommenderas, särskilt i början av behandlingen i fall med kräkningar, diarré, uttorkning eller nedsatt njurfunktion. Elektrolyter korrigeras vid behov. Vid QTc-ökningar större än eller lika med 60 msek jämfört med baslinjen men QTc är <500 msek, ska behandlingsuppehåll göras och kardiolog konsulteras. Vid QTc-ökningar större än eller lika med 500 msek måste kardiolog konsulteras omedelbart. När det gäller patienter som utvecklar QTc-förlängning, se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2.

Bradykardi

Bradykardi oavsett orsak rapporterades i kliniska studier hos 13 % av patienterna som behandlades med crizotinib. Symtomatisk bradykardi (t.ex. synkope, yrsel, hypotoni) kan förekomma hos patienter som får crizotinib. Det kan hända att crizotinibs fulla hjärtfrekvenssänkande effekt inte utvecklas förrän flera veckor efter behandlingsstart. Undvik i möjligaste mån användning av crizotinib i kombination med andra hjärtfrekvenssänkande preparat (t.ex. betablockerare, kalciumkanalblockerare av icke-dihydropyridintyp som verapamil och diltiazem, klonidin, digoxin) på grund av den förhöjda risken för symtomatisk bradykardi. Kontrollera hjärtfrekvens och blodtryck regelbundet. Dosändring krävs inte i händelse av asymtomatisk bradykardi. För behandling av patienter som utvecklar symtomatisk bradykardi, se avsnitten Dosändring och Biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hjärtsvikt

I kliniska studier med crizotinib samt efter marknadsintroduktionen har allvarliga, livshotande eller dödliga fall av hjärtsvikt rapporterats (se avsnitt 4.8).

Patienter med eller utan redan föreliggande hjärtproblem som får crizotinib ska följas för tecken och symtom på hjärtsvikt (dyspné, ödem, snabb viktuppgång på grund av vätskeretention). Dosuppehåll, dosminskning eller utsättande bör övervägas efter vad som är lämpligt ifall sådana symtom observeras.

Neutropeni och leukopeni

I kliniska studier med crizotinib på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC har neutropeni av grad 3 eller 4 rapporterats som mycket vanlig (12 %). Leukopeni av grad 3 eller 4 har rapporterats som vanlig (3 %) (se avsnitt 4.8). Mindre än 0,5 % av patienterna har drabbats av febril neutropeni i kliniska studier med crizotinib. Fullständiga blodvärden med differentialräkning av vita blodkroppar ska kontrolleras när det är kliniskt indikerat, med tätare intervall om avvikelser av grad 3 eller 4 noteras eller om feber eller infektion tillstöter (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal perforation

I kliniska studier med crizotinib rapporterades fall med gastrointestinal perforation. Efter marknadsintroduktion av crizotinib har det förekommit rapporter om fall av gastrointestinal perforation med dödlig utgång (se avsnitt 4.8).

Crizotinib ska användas med försiktighet till patienter med risk för gastrointestinal perforation (t.ex. anamnes på divertikulit, metastaser i magtarmkanalen, samtidig användning av läkemedel med känd risk för gastrointestinal perforation).

Patienter som utvecklar gastrointestinal perforation ska avbryta behandlingen med crizotinib. Patienterna ska informeras om vilka de första tecknen på gastrointestinal perforation är och uppmanas att omedelbart kontakta läkaren om sådana tecken uppstår.

Effekter på njurarna

Förhöjt blodkreatinin och sänkt kreatininclearance har observerats hos patienter i kliniska studier av crizotinib. Njursvikt och akut njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med crizotinib i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. Fall med dödlig utgång, fall som krävt hemodialys och fall av hyperkalemi grad 4 har också observerats. Kontroll av njurfunktionen vid behandlingsstart och under behandling med crizotinib rekommenderas, med särskild uppmärksamhet på patienter med riskfaktorer eller anamnes på nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Dosen av crizotinib ska justeras för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte behandlas med peritonealdialys eller hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Effekter på synen

I kliniska studier av crizotinib på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (n=1722) rapporterades synfältsdefekt med synförlust av grad 4 hos 4 patienter (0,2 %). Optikusatrofi och sjukdomar i synnerven har rapporterats som möjliga orsaker till synförlusten.

Hos patienter med nydebuterad allvarlig synförlust (bästa korrigerade synskärpa lägre än 6/60 i det ena eller båda ögonen) ska behandlingen med crizotinib avbrytas (se avsnitt 4.2). Oftalmologisk undersökning omfattande bästa korrigerade synskärpa, näthinnefotografering, synfält, optisk koherenstomografi (OCT) och andra undersökningar lämpliga vid nydebuterad allvarlig synförlust ska utföras. Det finns inte tillräckligt med information för att kunna beskriva riskerna med att återuppta behandlingen med crizotinib hos patienter med allvarlig synförlust. Vid beslutet om att återuppta behandlingen med crizotinib ska den potentiella nyttan för patienten beaktas.

Oftalmologisk undersökning rekommenderas om synrubbningarna kvarstår eller förvärras (se avsnitt 4.8).

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av crizotinib och starka CYP3A4-hämmare eller starka till måttliga CYP3A4-inducerare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av crizotinib och CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index bör undvikas (se avsnitt 4.5). Undvik användning av crizotinib i kombination med andra hjärtfrekvenssänkande preparat, läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet och/eller antiarytmika (se avsnitt 4.4 Förlängt QT-intervall, Bradykardi och avsnitt 4.5).

Interaktioner mellan läkemedel och mat

Grapefrukt och grapefruktjuice bör undvikas under behandling med crizotinib (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Icke-adenokarcinomhistologi

Det finns endast begränsad information tillgänglig om patienter med ALK-positiv och ROS1-positiv NSCLC av icke-adenokarcinomhistologi, inkluderande skivepitelcancer (SCC) (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Ämnen som kan öka plasmakoncentrationen av crizotinib

Samtidig administrering av crizotinib och starka CYP3A-hämmare förväntas öka plasmakoncentrationen av crizotinib. Samtidig administrering av en oral singeldos om 150 mg crizotinib i närvaro av ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), en stark CYP3A-hämmare, resulterade i ökad systemisk crizotinib-exponering med en area under plasmakoncentration-tidskurva från tiden noll till oändlighet (AUC_{inf}) och högsta observerade plasmakoncentration (C_{max}) cirka 3,2 respektive 1,4 gånger högre än de värden som sågs när crizotinib administrerades ensamt.

Samtidig administrering av upprepade doser av crizotinib (250 mg en gång dagligen) och upprepade doser av itraconazol (200 mg en gång dagligen), en stark CYP3A-hämmare, resulterade i ökning av steady state AUC_{tau} och C_{max} för crizotinib, som var cirka 1,6 gånger respektive 1,3 gånger högre än de värden som sågs när crizotinib administrerades ensamt.

Av denna anledning bör samtidig användning av starka CYP3A-hämmare undvikas (bland annat atazanavir, ritonavir, kobicistat, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin och erytromycin), såvida inte den potentiella nyttan för patienten överväger risken. I sådana fall ska patienterna övervakas noga avseende biverkningar av crizotinib (se avsnitt 4.4).

Fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) simuleringar förutspådde en ökning på 17 % av crizotinibs steady state AUC efter behandling med de måttliga CYP3A-hämmarna, diltiazem eller verapamil. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av crizotinib och måttliga CYP3A-hämmare.

Grapefrukt och grapefruktjuice kan också öka plasmakoncentrationerna av crizotinib och bör undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ämnen som kan sänka plasmakoncentrationen av crizotinib

Samtidig administrering av upprepade doser av crizotinib (250 mg två gånger dagligen) och upprepade doser av rifampicin (600 mg en gång dagligen), en stark CYP3A4-inducerare, ledde till en sänkning av steady state AUC_{tau} och C_{max} för crizotinib på 84 % respektive 79 %, jämfört med när crizotinib gavs ensamt. Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare som till exempel karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och Johannesört bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Effekten av en måttlig inducerare, exempelvis efavirenz eller rifabutin, är inte klarlagd. Av denna anledning bör en kombination med crizotinib undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med läkemedel som ökar pH-värdet i magsäcken

Vattenlösligheten av crizotinib är pH-beroende, lågt (surt) pH leder till högre löslighet. Administrering av en singeldos crizotinib om 250 mg efter behandling med 40 mg esomeprazol en gång per dag i 5 dagar ledde till en minskning av den totala exponeringen för crizotinib (AUC_{inf}) med cirka 10 % och ingen förändring av toppexponeringen (C_{max}). Omfattningen av förändringen av den totala exponeringen var inte kliniskt relevant. Därför behöver inte startdosen ändras när crizotinib administreras samtidigt med ämnen som ökar pH-värdet i magsäcken (t.ex. protonpumpshämmare, H₂-blockerare eller antacida).

Ämnen vars plasmakoncentration kan förändras av crizotinib

Efter 28 dagars behandling av cancerpatienter med crizotinib i dosen 250 mg två gånger dagligen, var AUC_{inf} för oralt midazolam 3,7 gånger högre än när midazolam administrerades ensamt, vilket tyder på att crizotinib är en måttlig hämmare av CYP3A. Därför ska samtidig administrering av crizotinib och CYP3A-substrat med snävt terapeutiskt index, bland annat alfentanil, cisaprid, cyklosporin, ergotderivat, fentanyl, pimizid, kinidin, sirolimus och takrolimus undvikas (se avsnitt 4.4). Om denna kombination är nödvändig måste behandlingen övervakas noggrant.

In vitro-studier tyder på att crizotinib hämmar CYP2B6. Därför kan crizotinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av CYP2B6 (t.ex. bupropion, efavirenz).

In vitro-studier av humana hepatocyter indikerade att crizotinib kan inducera pregnan X-receptor-(PXR)- och konstitutiva androstanreceptor-(CAR)-reglerade enzymer (t.ex. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och UGT1A1). Dock observerades ingen induktion *in vivo* när crizotinib samtidigt administrerades med CYP3A4-probsubstratet midazolam. Försiktighet ska iakttas vid administrering av crizotinib i kombination med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av dessa enzymer. Observera att vid samtidig administrering av orala preventivmedel kan effekten av dessa minska.

In vitro-studier indikerar att crizotinib är en svag hämmare av uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT)1A1 och UGT2B7. Crizotinib kan därför potentiellt öka plasmakoncentrationen av läkemedel som bryts ned övervägande av UGT1A1 (t.ex. raltegravir, irinotekan) eller UGT2B7 (t.ex. morfin, naloxon) vid samtidig administrering.

En *in vitro*-studie har visat att crizotinib kan hämma intestinalt P-gp. Därför kan administrering av crizotinib tillsammans med läkemedelssubstrat som är P-gp-substrat (t.ex. digoxin, dabigatran, kolkicin, pravastatin) öka läkemedlets terapeutiska effekt och biverkningar. Noggrann övervakning rekommenderas när crizotinib administreras med läkemedel som är P-gp-substrat. Crizotinib hämmar OCT1 och OCT2 *in vitro*. Crizotinib kan därför ha potential att öka plasmakoncentrationen av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat för OCT1 eller OCT2 (t.ex. metformin, prokainamid).

Farmakodynamiska interaktioner

Förlängt QT-intervall har observerats i kliniska studier av crizotinib. Samtidig användning av crizotinib och läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet eller läkemedel som kan inducera torsades de pointes (t.ex. klass IA (kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, cisaprid, moxifloxacin, antipsykotika etc.) ska därför övervägas noga. Kontroll av QT-intervallet ska göras vid kombination med sådana läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Bradykardi har rapporterats vid kliniska studier. Använd därför crizotinib med försiktighet på grund av risken för kraftig bradykardi vid användning i kombination med andra hjärtfrekvenssänkande preparat, (t.ex. kalciumkanalblockerare av icke-dihydropyridintyp som verapamil och diltiazem, betablockerare, klonidin, guanfacin, digoxin, meflokin, antikolinesteras och pilokarpin) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska tillrådas att undvika graviditet under behandlingen med XALKORI.

Adekvata preventivmetoder ska användas under behandlingen och minst 90 dagar efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Graviditet

XALKORI kan orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det finns inga data från användning av crizotinib hos gravida kvinnor. Detta läkemedel ska inte användas under graviditet om inte moderns kliniska tillstånd gör behandling nödvändig. Gravida kvinnor, eller patienter som blir gravida under behandling med crizotinib, eller behandlade manliga patienter som är partner till gravida kvinnor, ska underrättas om den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om crizotinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för eventuella skador på barnet ska mödrar rekommenderas att undvika amning medan de behandlas med XALKORI (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Baserat på pre-kliniska resultat kan fertiliteten hos män och kvinnor försämrats av behandling med XALKORI (se avsnitt 5.3). Såväl män som kvinnor bör söka rådgivning avseende fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom patienterna kan drabbas av symtomatisk bradykardi (t.ex. synkope, yrsel, hypotoni), synrubbingar eller trötthet när de tar XALKORI (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De data som beskrivs nedan avser exponering för XALKORI hos 1669 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som deltog i två randomiserade fas 3-studier (studie 1007 och studie 1014) och i två enarmade kliniska studier (studie 1001 och studie 1005), samt hos 53 patienter med ROS1-positiv avancerad NSCLC som deltog i den enarmade studien 1001, med totalt 1722 patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen inleddes med en startdos om 250 mg peroralt två gånger dagligen som därefter togs kontinuerligt. I studie 1014 var mediantiden för studiebehandling 47 veckor för patienter i crizotinibarmen (n=171), mediantiden för behandling var 23 veckor för patienter som gick över från kemoterapiarmen till att få crizotinib (n=109). I studie 1007 var mediantiden för studiebehandling 48 veckor för patienter i crizotinibarmen (n=172). För ALK-positiva patienter i studierna 1001 (n=154) och 1005 (n=1063) var mediantiden för behandling 57 respektive 45 veckor. För ROS1-positiva patienter i studie 1001 (n=53) var mediantiden för behandling 101 veckor.

De allvarligaste biverkningarna hos 1722 patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv avancerad NSCLC var levertoxicitet, ILD/pneumonit, neutropeni och förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningarna ($\geq 25\%$) hos patienter med antingen ALK-positiv eller

ROS1-positiv NSCLC var synrubbningar, illamående, diarré, kräkningar, ödem, förstoppning, förhöjda transaminaser, trötthet, minskad aptit, yrsel och neuropati.

Tabell över biverkningar

Tabell 3 presenterar biverkningar som rapporterats hos 1722 patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv avancerad NSCLC som fick crizotinib i två randomiserade fas 3-studier (1007 och 1014) och i två enarmade kliniska studier (1001 och 1005) (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna (≥ 3 %, frekvens oavsett orsak) som ledde till behandlingsuppehåll var neutropeni (11 %), förhöjda transaminaser (7 %), kräkningar (5 %) och illamående (4 %). De vanligaste biverkningarna (≥ 3 %, frekvens oavsett orsak) som ledde till dosminskning var förhöjda transaminaser (4 %) och neutropeni (3 %). Biverkningar oavsett orsak som ledde till permanent avbruten behandling inträffade hos 302 (18 %) patienter varav de vanligaste (≥ 1 %) var interstitiell lungsjukdom (1 %) och förhöjda transaminaser (1 %).

Biverkningarna listade i tabell 3 presenteras efter organsystemklass och frekvenskategorier definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar rapporterade i kliniska studier med crizotinib (n=1722)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni ^a (22 %) Anemi ^b (15 %) Leukopeni ^c (15 %)		
Metabolism och nutrition	Minskad aptit (30 %)	Hypofosfatemi (6 %)	
Centrala och perifera nervsystemet	Neuropati ^d (25 %) Dysgeusi (21 %)		
Ögon	Synrubbningar ^e (63 %)		
Hjärtat	Yrsel ^f (26 %) Bradykardi ^g (13 %)	Hjärtsvikt ^h (1 %) EKG med QT-förlängning (4 %) Synkope (3 %)	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Interstitiell lungsjukdom ⁱ (3 %)	
Magtarmkanalen	Kräkningar (51 %) Diarré (54 %) Illamående (57 %) Förstoppning (43 %) Buksmärta ^j (21 %)	Esofagit ^k (2 %) Dyspepsi (8 %)	Gastrointestinal perforation ^l (< 1 %)
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser ^m (32 %)	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet (7 %)	Leversvikt (< 1 %)
Hud och subkutan vävnad	Utslag (13 %)		
Njurar och urinvägar		Njurcysta ⁿ (3 %) Förhöjd blodkreatinin ^o (8 %)	Akut njursvikt (< 1 %) Njursvikt (< 1 %)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödem ^p (47 %) Trötthet (30 %)		
Undersökningar		Sänkt testosteronhalt i blodet ^q (2 %)	

Termer som beskriver händelser inom samma medicinska koncept eller tillstånd har slagits samman och redovisas som en enda läkemedelsbiverkning i tabell 3. De termer som faktiskt rapporterats i studien fram till

datainsamlingens slut och är en del av läkemedelsbiverkningen visas inom parentes i förteckningen nedan.

^aNeutropeni (febril neutropeni, neutropeni, sänkt neutrofilantal).

^bAnemi (anemi, sänkt hemoglobin, hypokrom anemi).

^cLeukopeni (leukopeni, minskat antal vita blodkroppar).

^dNeuropati (brännande känsla, dysestesi, myrkrypningar, gångrubbning, hyperestesi, hypoestesi, hypotoni, motorisk dysfunktion, muskelatrofi, muskelsvaghet, neuralgi, neurit, perifer neuropati, neurotoxicitet, parestesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, peroneuspareas, polyneuropati, sensorisk rubbning, brännande förmimmelser i huden).

^eSynrubbningar (diplopi, halofenomen, fotofobi, fotopsi, dimsyn, nedsatt synskärpa, förhöjd uppfattning av ljusstyrka, synnedsättning, palinopsi, grumlingar i glaskroppen).

^fYrsel (balansrubbning, yrsel, postural yrsel, presynkope).

^gBradykardi (bradykardi, sänkt hjärtfrekvens, sinusbradykardi).

^hHjärtsvikt (hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, minskad ejektionsfraktion, vänsterkammarsvikt, lungödem). Sammantaget i kliniska studier (n=1722) fick 19 (1,1 %) av patienterna som behandlades med crizotinib hjärtsvikt av någon grad, av dessa fick 8 (0,5 %) patienter fick grad 3 eller 4, och 3 (0,2 %) patienter en dödlig utgång.

ⁱInterstitiell lungsjukdom (akut svår andningsinsufficiens, alveolit, interstitiell lungsjukdom, pneumonit).

^jBuksmärta (bukbesvär, buksmärta, nedre buksmärta, övre buksmärta, ömmande buk).

^kEsofagit (esofagit, sår i esofagus).

^lGastrointestinal perforation (gastrointestinal perforation, intestinal perforation, tjocktarmsperforation).

^mFörhöjda transaminaser (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjda leverenzym, leverfunktionsavvikelser, avvikelser i leverfunktionsvärden, förhöjda transaminaser).

ⁿNjurcysta (njurabscess, njurcysta, blödande njurcysta, infekterad njurcysta).

^oFörhöjt blodkreatinin (förhöjt blodkreatinin, sänkt renal kreatininclearance).

^pÖdem (ansiktsödem, generaliserat ödem, lokal svullnad, lokaliserat ödem, ödem, perifert ödem, periorbitalt ödem).

^qSänkt testosteronhalt i blodet (sänkt testosteronhalt i blodet, hypogonadism, sekundär hypogonadism).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Levertoxicitet

Läkemedelsinducerad levertoxicitet med dödlig utgång inträffade hos 0,1 % av 1722 patienter som behandlades med crizotinib i kliniska prövningar. Samtidiga höjningar av ALAT och/eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN och totalt bilirubin $\geq 2 \times$ ULN utan signifikant förhöjda alkaliska fosfataser ($\leq 2 \times$ ULN) har observerats hos färre än 1 % av patienterna som behandlats med crizotinib. Förhöjda ALAT- eller ASAT-värden till grad 3 eller 4 observerades hos 187 (11 %) respektive 95 (6 %) patienter. Förhöjda transaminaser var grund till permanent behandlingsavbrott hos 17 (1 %) patienter, vilket tyder på att dessa biverkningar i allmänhet kunde hanteras med dosändring i enlighet med tabell 2 (se avsnitt 4.2). I den randomiserade fas 3-studien, studie 1014, observerades förhöjda ALAT- eller ASAT-värden till grad 3 eller 4 hos 15 % respektive 8 % av patienterna som fick crizotinib jämfört med 2 % respektive 1 % av patienterna som fick kemoterapi. I den randomiserade studien, studie 1007, observerades Förhöjda ALAT- eller ASAT-värden till grad 3 eller 4 hos 18 % respektive 9 % av patienterna som fick crizotinib och hos 5 % respektive <1 % av patienterna som fick kemoterapi.

Förhöjning av transaminaser inträffade vanligen inom de första två månaderna av behandlingen. I studier med crizotinib på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC var

mediantiden 23 dagar till uppkomst av förhöjda transaminasvärden till grad 1 eller 2. Mediantid var 43 dagar till förhöjda transaminasvärden till grad 3 eller 4.

Ökningarna av transaminaser till grad 3 och 4 gick i regel tillbaka efter behandlingsuppehåll. I studier med crizotinib på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (n=1722) ledde förhöjda transaminasvärden till dosminskning hos 76 (4 %) patienter. Sjutton (1 %) patienter avbröt behandlingen permanent.

Patienterna ska kontrolleras med avseende på levertoxicitet och behandlas i enlighet med rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4.

Gastrointestinala effekter

Illamående (57 %), diarré (54 %), kräkningar (51 %) och förstoppning (43 %) var de vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkningarna oavsett orsak. De flesta biverkningarna var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Mediantid till uppkomst av illamående och kräkningar var 3 dagar och frekvensen för dessa händelser minskade efter 3 veckors behandling. Understödjande behandling bör inkludera användning av antiemetika. Mediantiden till uppkomst av diarré och förstoppning var 13 respektive 17 dagar. Understödjande behandling för diarré och förstoppning bör inkludera användning av standardpreparat mot diarré respektive laxerande läkemedel.

I kliniska studier med crizotinib rapporterades fall med gastrointestinal perforation. Fall med gastrointestinal perforation med dödlig utgång har rapporterats under användning av crizotinib efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Förlängt QT-intervall

Sammantaget i studier på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv avancerad NSCLC registrerades QTcF (QT korrigerat med Fridericias metod) ≥ 500 msek hos 34 (2,1 %) av 1619 patienter med minst ett EKG taget efter baslinjen och en maximal ökning från baslinjen av QTcF ≥ 60 msek observerades hos 79 (5,0 %) av 1585 patienter med ett EKG från baslinjen och minst 1 EKG efter baslinjen. EKG med QT-förlängning av grad 3 eller 4 oavsett orsak rapporterades hos 27 (1,6 %) av 1722 patienter (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.2).

I en enarmad delstudie där man blindat, manuellt avläste EKG sågs hos 11 (21 %) patienter en ökning från baslinjen av QTcF-värdet ≥ 30 till < 60 msek och hos 1 (2 %) patient en ökning från baslinjen av QTcF-värdet på ≥ 60 msek. Ingen patient hade ett maximalt QTcF ≥ 480 msek. Den centrala tendensanalysen indikerade att den största genomsnittliga förändringen från baslinjen av QTcF var 12,3 msek (95 % KI 5,1-19,5 msek, minsta kvadratmedelvärdet [LS] från variansanalys [ANOVA]) och inträffade 6 timmar efter dosering på dag 1 i cykel 2. Alla övre gränser för 90 % KI för LS-medelvärdet för förändring från baslinjen av QTcF vid alla tidpunkter på dag 1 i cykel 2 var < 20 msek.

QT-förlängning kan resultera i arrytmi och är en riskfaktor för plötslig död. QT-förlängning kan kliniskt yttra sig som bradykardi, yrsel och synkopé. Elektrolytstörningar, uttorkning och bradykardi kan ytterligare öka risken för QTc-förlängning och därför rekommenderas regelbundna kontroller av EKG och elektrolytnivåer hos patienter med gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).

Bradykardi

I studier på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv avancerad NSCLC drabbade bradykardi oavsett orsak 219 (13 %) av 1722 patienter behandlade med crizotinib. De flesta fall var av lindrig svårighetsgrad. Totalt 259 (16 %) av 1666 patienter med minst 1 bedömning av vitala tecken efter baslinjen hade en pulsfrekvens < 50 bpm.

Samtidig användning av läkemedel associerade med bradykardi bör utvärderas noggrant. Patienter som utvecklar symtomatisk bradykardi bör behandlas enligt rekommendationerna i avsnitten Dosändring och Varningar och försiktighet (se avsnitt 4.2 4.4 och 4.5).

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Allvarlig, livshotande eller fatal interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit kan förekomma hos patienter som behandlas med crizotinib. Sammantaget i studier på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (n=1722), fick 50 (3 %) patienter behandlade med crizotinib ILD av någon grad och oavsett orsak, varav 18 (1 %) patienter med grad 3 eller 4, och 8 (<1 %) med fatal utgång. Enligt bedömning av en oberoende granskningskommitté (IRC) av patienter med ALK-positiv NSCLC (N=1669) hade 20 (1,2 %) patienter ILD/pneumonit, innefattande 10 (< 1 %) patienter med fatal utgång. Dessa fall inträffade i regel inom 3 månader efter behandlingsstarten. Patienter med lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit ska övervakas. Andra potentiella orsaker till ILD/pneumonit ska uteslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Effekter på synen

I kliniska studier av crizotinib på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (n=1722) rapporterades synfältsdefekt med synförlust av grad 4 hos 4 patienter (0,2 %). Optikusatrofi och sjukdomar i synnerven har rapporterats som möjliga orsaker till synförlusten (se avsnitt 4.4).

Synrubbningar oavsett orsak och av alla grader, varav de vanligaste var synnedsättning, fotopsi, dimsyn och glaskroppsgurmling, inträffade hos 1084 (63 %) av 1722 patienter behandlade med crizotinib. Hos de 1084 patienter som fick synrubbningar var 95 % av händelserna av lindrig svårighetsgrad. Sju (0,4 %) avbröt behandlingen tillfälligt och hos 2 (0,1 %) patienter sänktes dosen på grund av synrubbningar. Synrubbningar ledde inte till något permanent behandlingsavbrott hos de 1722 patienter som behandlades med crizotinib.

Baserat på VSAQ-ALK (Visual Symptom Assessment Questionnaire) rapporterade patienter behandlade med crizotinib i studie 1007 och studie 1014, en högre incidens av synrubbningar jämfört med patienter behandlade med kemoterapi. Synrubbningarna uppträdde vanligen inom den första behandlingsveckan med läkemedlet. Flertalet av patienterna i crizotinibarmen i de randomiserade fas 3-studierna 1004 och 1014, (>50 %) rapporterade synrubbningar, vilka uppträdde med en frekvens på 4 till 7 dagar varje vecka, varade i upp till 1 minut och hade liten eller ingen effekt (0 till 3 poäng av maximalt 10 poäng) på dagliga aktiviteter enligt frågeformuläret VSAQ-ALK.

En oftalmologisk delstudie med specifika oftalmiska bedömningar vid specificerade tidpunkter utfördes på 54 patienter med NSCLC som fick crizotinib 250 mg två gånger dagligen. Trettioåtta (70,4 %) av de 54 patienterna upplevde biverkning, som oavsett orsak uppstått under behandling, klassificerad inom organsystemet Ögon. Trettio av dessa patienter genomgick oftalmiska undersökningar. Av dessa 30 patienter rapporterades en oftalmisk avvikelse av någon typ hos 14 (36,8 %) patienter och hos 16 (42,1 %) patienter observerades inget oftalmiskt fynd. De vanligaste fynden avsåg biomikroskopi med spaltlampa (21,1 %), funduskopi (15,8 %) och synskärpa (13,2 %). Hos många patienter noterades redan befintliga oftalmiska avvikelser och samtidiga medicinska tillstånd som skulle kunna bidra till okulära fynd och inget definitivt orsakssamband med crizotinib kunde fastställas. Inga fynd var relaterade till celler i kammarevatten och bedömning av ljusväg i främre kammaren. Inga synrubbningar associerade med crizotinib föreföll vara relaterade till förändringar av bästa korrigerade synskärpa, glaskroppen, näthinnan eller synnerven.

Hos patienter med nydebuterad allvarlig synförlust av grad 4 ska behandlingen med crizotinib avbrytas och oftalmologisk undersökning utföras. Oftalmologisk undersökning rekommenderas om synrubbningar kvarstår eller förvärras (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Effekter på nervsystemet

Neuropati oavsett orsak, så som den definieras i tabell 3, drabbade 435 (25 %) av 1722 patienter behandlade med crizotinib. Dysgeusi rapporterades också mycket ofta i dessa studier och var främst av svårighetsgrad 1.

Njurcysta

Komplexa njurcystor oavsett orsak drabbade 52 (3 %) patienter av 1722 patienter behandlade med crizotinib. Lokal invasion av cystor utanför njuren observerades hos några patienter. Regelbundna kontroller med bilddiagnostik och urinanalys bör övervägas för patienter som utvecklar njurcystor.

Neutropeni och leukopeni

Sammantaget i studier på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv avancerad NSCLC (n=1722) observerades neutropeni av grad 3 eller 4 hos 212 (12 %) patienter som behandlades med crizotinib. Mediantid till uppkomst av neutropeni av någon grad var 89 dagar. Neutropeni ledde till dosminskning eller permanent behandlingsavbrott för 3 % respektive <1 %. Mindre än 0,5 % av patienterna drabbades av febril neutropeni i kliniska studier med crizotinib.

Sammantaget i studier på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv avancerad NSCLC (n=1722) observerades leukopeni av grad 3 eller grad 4 hos 48 (3 %) patienter som behandlades med crizotinib. Mediantiden till uppkomst av leukopeni av någon grad var 85 dagar.

Leukopeni ledde till dosminskning för <0,5 % av patienterna och ingen patient avbröt behandlingen med crizotinib permanent på grund av leukopeni.

I kliniska studier med crizotinib på patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv avancerad NSCLC observerades övergång till grad 3 eller 4 för sänkta leukocyt- och neutrofilvärden med en frekvens på 4 % respektive 13 %.

Fullständiga blodvärden med differentialräkning av vita blodkroppar ska kontrolleras när det är kliniskt indikerat, med tätare intervall om avvikelser av grad 3 eller 4 noteras eller om feber eller infektion tillstöter. När det gäller patienter som får avvikande hematologiska laboratorievärden, se avsnitt 4.2.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering med detta läkemedel består av allmänt stödjande åtgärder. Det finns ingen antidot mot XALKORI.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel- proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE16.

Verkningsmekanism

Crizotinib är en selektiv småmolekylär hämmare av ALK-receptortyrosinkinasa (RTK) och dess onkoga varianter (dvs. ALK-fusioner och vissa ALK-mutationer). Crizotinib hämmar också receptorn för hepatocytillväxsfaktorn (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros-1) och RON-receptorn (Recepteur d'Origine Nantais) RTK. Crizotinib demonstrerade koncentrationsberoende hämning av kinasaktiviteten hos ALK, ROS1 och c-Met i biokemiska analyser, samt hämmade fosforylering och modulerade kinasberoende fenotyper vid cellbaserade analyser. Crizotinib visade potent och selektiv tillväxthämmande aktivitet och inducerade apoptos i tumörcellinjer som uppvisade ALK-fusion (däribland echinoderm microtubule associated protein-like 4 [EML4]-ALK och nukleofosmin [NPM]-ALK), ROS1-fusion eller amplifiering av *ALK*- eller *MET*-genlokus. Crizotinib visade antitumoral effekt, däribland betydande cytoreduktiv antitumoral aktivitet, hos möss med xenograftumörer som

uttryckte ALK-fusionsproteiner. Den antitumorala effekten av crizotinib var dosberoende och korrelerade med farmakodynamisk hämning av fosforyleringen av ALK-fusionsproteiner (däribland EML4-ALK och NPM-ALK) i tumörer *in vivo*. Crizotinib visade även betydande antitumöreffekt i xenograftstudier på möss, där tumörer genererades med en panel av NIH-3T3-cellinjer som tagits fram för att uttrycka viktiga ROS1-fusioner som upptäckts i tumörer hos människa. Crizotinibs antitumöreffekt var dosberoende och uppvisade ett samband med hämning av ROS1-fosforylering *in vivo*.

Kliniska studier

Tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC – randomiserad fas 3-studie, studie 1014
Effekten och säkerheten för crizotinib för behandling av patienter med ALK-positiv metastaserad NSCLC, som inte tidigare fått systemisk behandling för avancerad sjukdom, visades i en global, randomiserad, öppen studie, studie 1014.

Hela analyspopulationen inkluderade 343 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC identifierad med fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) före randomisering: 172 patienter randomiserades till crizotinib och 171 patienter randomiserades till kemoterapi (pemetrexed + karboplatin eller cisplatin; upp till 6 behandlingscykler). Demografiska karaktärstika och sjukdomskaraktärstika för den totala studiepopulationen innefattade 62 % kvinnor, medianålder 53 år, performance status 0 eller 1 (95 %) vid studiestarten enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), 51 % vita och 46 % asiater, 4 % rökare, 32 % f.d. rökare och 64 % hade aldrig rökt. Sjukdomskaraktärstika för den totala studiepopulationen innefattade metastaserad sjukdom hos 98 % av patienterna, 92 % av patienternas tumörer klassificerades histologiskt som adenokarcinom och 27 % av patienterna hade hjärnmetastaser.

Patienterna kunde fortsätta med behandlingen med crizotinib efter tidpunkten för sjukdomsprogression definierad enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) baserat på provarens beslut, om patienten fortfarande hade klinisk nytta. Sextiofem av 89 (73 %) patienter behandlade med crizotinib och 11 av 132 (8,3 %) patienter behandlade med kemoterapi fortsatte behandling i minst 3 veckor efter objektiv sjukdomsprogression. Patienter randomiserade till kemoterapi kunde gå över till att få crizotinib vid RECIST-definierad sjukdomsprogression bekräftad enligt oberoende radiologisk granskning (IRR). Etthundrafyrtiofyra (84 %) patienter i kemoterapiarmen fick efterföljande behandling med crizotinib.

Crizotinib förlängde signifikant progressionsfri överlevnad (PFS), det primära syftet med studien, jämfört med kemoterapi bedömt enligt IRR. Nyttan med crizotinib avseende PFS visades genomgående i samtliga subgrupper av patienter per karaktärstika vid studiestart, som ålder, kön, etnicitet, rökstatus, tid sedan diagnos, ECOG performance status och förekomst av hjärnmetastaser. Det förelåg en numerisk förbättring av total överlevnad (OS) hos de patienter som behandlades med crizotinib, men denna förbättring var inte statistiskt signifikant. Effektdata från den randomiserade fas 3-studien, studie 1014, sammanfattas i tabell 4 och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och total överlevnad (OS) visas i figur 1 respektive 2.

Tabell 4. Effektnät från den randomiserade fas 3-studien, studie 1014, (hela analyspopulationen) på patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC*

Effektmått	Crizotinib n=172	Kemoterapi n=171
Progressionsfri överlevnad (baserat på IRR)		
Antal med händelse, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Median-PFS i månader (95 % KI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
HR (95 % KI) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
p-värde ^c	<0,0001	
Total överlevnad^d		
Antal dödsfall, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Median-OS i månader (95 % KI)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95 % KI) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
p-värde	0,0489	
Sannolikhet för 12 månaders överlevnad, ^d % (95 % KI)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Sannolikhet för 18 månaders överlevnad, ^d % (95 % KI)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Sannolikhet för 48 månaders överlevnad, ^d % (95 % KI)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Objektiv responsfrekvens (baserat på IRR)		
Objektiv responsfrekvens % (95 % KI)	74 % (67, 81)	45 % ^e (37, 53)
p-värde ^f	<0,0001	
Responsens varaktighet		
Månader ^g (95 % KI)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = riskkvot; IRR = oberoende radiologisk granskning; n = antal patienter; NR = ej uppnådd; PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad.

* PFS, objektiv responsfrekvens och responsens varaktighet baseras på datumet för datainsamlingens slut, den 30 november 2013. OS baseras på datumet för den sista patientens sista besök, den 30 november 2016, och motsvarar en medianuppföljningstid på cirka 46 månader.

^aMediantider för PFS var 6,9 månader (95 % KI: 6,6, 8,3) för pemetrexed/cisplatin (HR = 0,49; p-värde <0,0001 för crizotinib jämfört med pemetrexed/cisplatin) och 7,0 månader (95 % KI: 5,9, 8,3) för pemetrexed/karboplatin (HR = 0,45; p-värde <0,0001 för crizotinib jämfört med pemetrexed/karboplatin).

^bBaserat på stratifierad analys enligt Cox proportionella hazardmodell.

^cBaserat på stratifierat log-rank-test (1-sidigt).

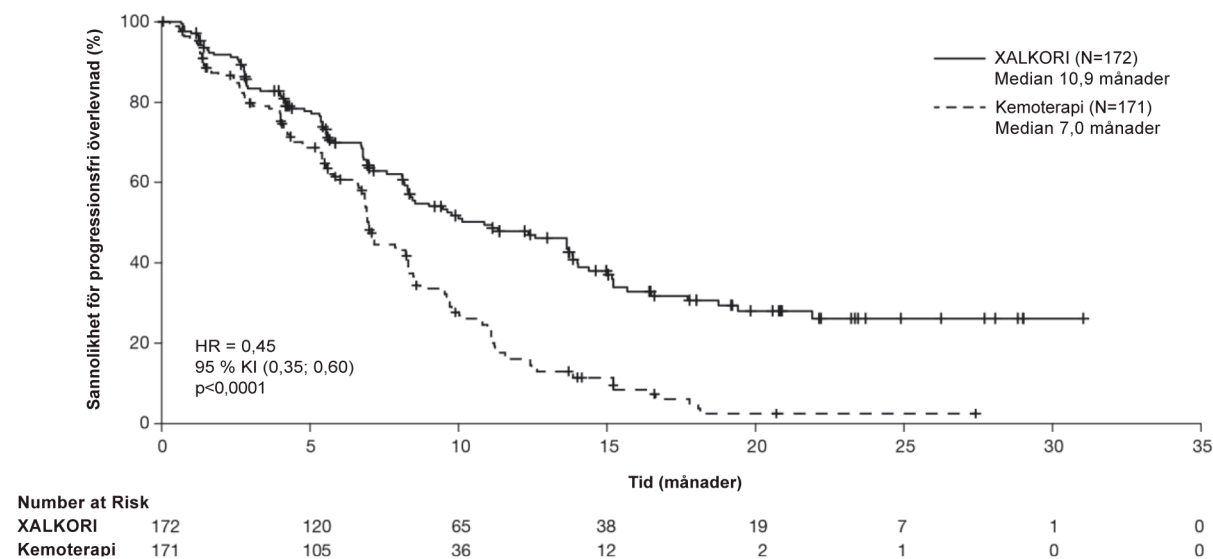
^dUppdaterat enligt slutlig OS-analys. OS-analysen var inte justerad för potentiellt störande effekt av behandlingsbyte (144 [84 %] av patienterna i kemoterapiarmen fick efterföljande crizotinibbehandling).

^eORR var 47 % (95 % KI: 37, 58) för pemetrexed/cisplatin (p-värde <0,0001 jämfört med crizotinib) och 44 % (95 % KI: 32, 55) för pemetrexed/karboplatin (p-värde <0,0001 jämfört med crizotinib).

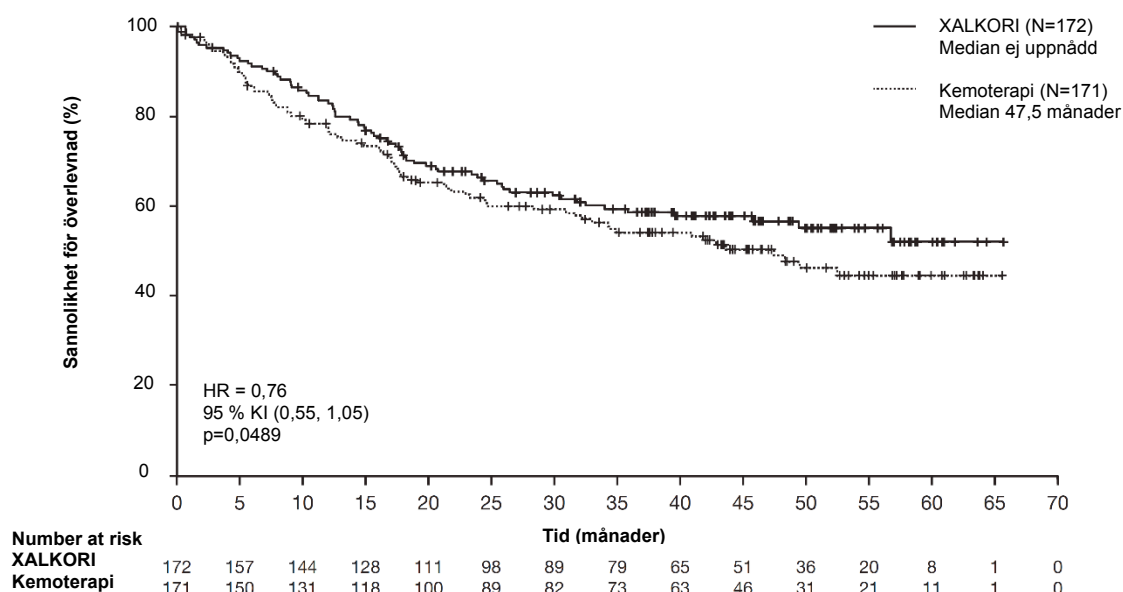
^fBaserat på stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test (2-sidigt).

^gBeräknat med Kaplan-Meier-metoden.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (enligt IRR) per behandlingsarm i den randomiserade fas 3-studien, studie 1014, (hela analyspopulationen) på patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC



Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad per behandlingsarm i den randomiserade fas 3-studien, studie 1014, (hela analyspopulationen) på patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC



För patienter med tidigare behandlade hjärnmetastaser vid studiestart var mediantiden för intrakraniell tid till progression (IC-TTP) 15,7 månader i crizotinibarmen (n=39) och 12,5 månader i kemoterapiarmen (n=40) (HR=0,45 [95 % KI: 0,19, 1,07]; 1-sidigt p-värde=0,0315). För patienter utan hjärnmetastaser vid studiestart uppnåddes inte mediantiden för IC-TTP varken i crizotinibarmen (n=132) eller i kemoterapiarmen (n=131) (HR=0,69 [95 % KI: 0,33, 1,45]; 1-sidigt p-värde=0,1617).

Patientrapporterade symtom och övergripande livskvalitet samlades in med EORTC QLQ-C30 och dess lungmodul (EORTC QLQ-LC13). Totalt 166 patienter i crizotinibarmen och 163 patienter i kemoterapiarmen fyllde i frågeformulären EORTC QLQ-C30 och LC13 vid studiestart och vid minst

ett besök efter studiestart. Signifikant större förbättring av övergripande livskvalitet observerades i crizotinibarmen jämfört med kemoterapiarmen (total skillnad i förändring av poäng från studiestart 13,8; p-värde <0,0001).

Tid till försämring (TTD) var förspecificerad som den första förekomsten av en ökning ≥ 10 poäng från studiestart av poängen för symtom i form av bröstsmärta, hosta eller dyspné enligt bedömning med EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib resulterade i gynnsam effekt på symtom jämfört med kemoterapi. Signifikant förlängning av tiden till försämring (medianvärde 2,1 månader jämfört med 0,5 månader) visades för patientrapporterade symtom i form av bröstsmärta, dyspné eller hosta (HR=0,59; 95 % KI: 0,45, 0,77; Hochberg-justerat log-rank 2-sidigt p-värde =0,0005).

Tidigare behandlad ALK-positiv avancerad NSCLC -randomiserad fas 3-studie, studie 1007

Säkerhet och effekt för crizotinib för behandling av patienter med ALK-positiv metastaserad NSCLC, som tidigare hade fått systemisk behandling för avancerad sjukdom, visades i en global, randomiserad, öppen studie, studie 1007.

Hela analyspopulationen inkluderade 347 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC identifierad med FISH före randomisering. Etthundrasjuttiofyra (173) patienter randomiserades till crizotinib och 174 patienter randomiserades till kemoterapi (antingen pemetrexed eller docetaxel). Demografiska karaktäristika och sjukdomskaraktäristika för den totala studiepopulationen innefattade 56 % kvinnor, medianålder 50 år, ECOG-performance status 0 (39 %) eller 1 (52 %) vid studiestart, 52 % vita och 45 % asiater, 4 % rökare, 33 % f.d. rökare och 63 % hade aldrig rökt, 93 % metastaserad sjukdom och 93 % av tumörerna klassificerades histologiskt som adenokarcinom.

Patienterna kunde fortsätta med behandlingen med crizotinib efter tidpunkten för RECIST-definierad sjukdomsprogression, baserat på provarens beslut om patienten ansågs ha klinisk nytta. Femtioåtta av 84 (69 %) patienter behandlade med crizotinib och 17 av 119 (14 %) patienter behandlade med kemoterapi fortsatte behandlingen i minst 3 veckor efter objektiv sjukdomsprogression. Patienter randomiserade till kemoterapi kunde gå över till att få crizotinib vid RECIST-definierad sjukdomsprogression bekräftad enligt IRR.

Crizotinib förlängde PFS signifikant, det primära syftet med studien, jämfört med kemoterapi enligt oberoende radiologisk bedömning (IRR). Nyttan med crizotinib avseende PFS visades genomgående i samtliga subgrupper av patienter per karaktäristika vid studiestart, som ålder, kön, etnicitet, rökstatus, tid sedan diagnos, ECOG performance status, förekomst av hjärnmetastaser och tidigare behandling med EGFR-hämmare.

Effektdata från studie 1007, sammanfattas i tabell 5. Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS visas i figur 3 respektive 4.

Tabell 5. Effektnät från den randomiserade fas 3-studien, studie 1007 (hela analyspopulationen) på patienter med tidigare behandlad ALK-positiv avancerad NSCLC*

Effektmått	Crizotinib n = 173	Kemoterapi n = 174
Progressionsfri överlevnad (baserat på IRR)		
Antal med händelse, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Typ av händelse, n (%)		
Sjukdomsprogression	84 (49 %)	119 (68 %)
Död utan objektiv progression	16 (9 %)	8 (5 %)
Median-PFS i månader (95 % KI)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (95 % KI) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
p-värde ^c	<0,0001	
Total överlevnad^d		
Antal dödsfall, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Median-OS i månader (95 % KI)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
HR (95 % KI) ^b	0,85 (0,66, 1,10)	
p-värde ^c	0,1145	
Sannolikhet för 6 månaders överlevnad, ^e % (95 % KI)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
Sannolikhet för 1 års överlevnad, ^e % (95 % KI)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
Objektiv responsfrekvens (enligt IRR)		
Objektiv responsfrekvens (ORR) % (95 % KI)	65 % (58, 72)	20 % ^f (14, 26)
p-värde ^g	<0,0001	
Responsens varaktighet (DR)		
Median ^e , månader (95 % KI)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; HR = Riskkvot; IRR = oberoende radiologisk granskning; n = antal patienter; PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad.

^aPFS, objektiv responsfrekvens och responsens varaktighet baseras på datum för datainsamlingens slut den 30 mars 2012; OS baseras på datum för datainsamlingens slut den 31 augusti 2015.

^bMediantider för PFS var 4,2 månader (95 % KI: 2,8, 5,7) för pemetrexed (HR=0,59; p-värde=0,0004 för crizotinib jämfört med pemetrexed) och 2,6 månader (95 % KI: 1,6, 4,0) för docetaxel (HR=0,30; p<0,0001 för crizotinib jämfört med docetaxel).

^cBaserat på stratifierad analys enligt Cox proportionella hazardmodell.

^dBaserat på stratifierat log-rank-test (1-sidigt).

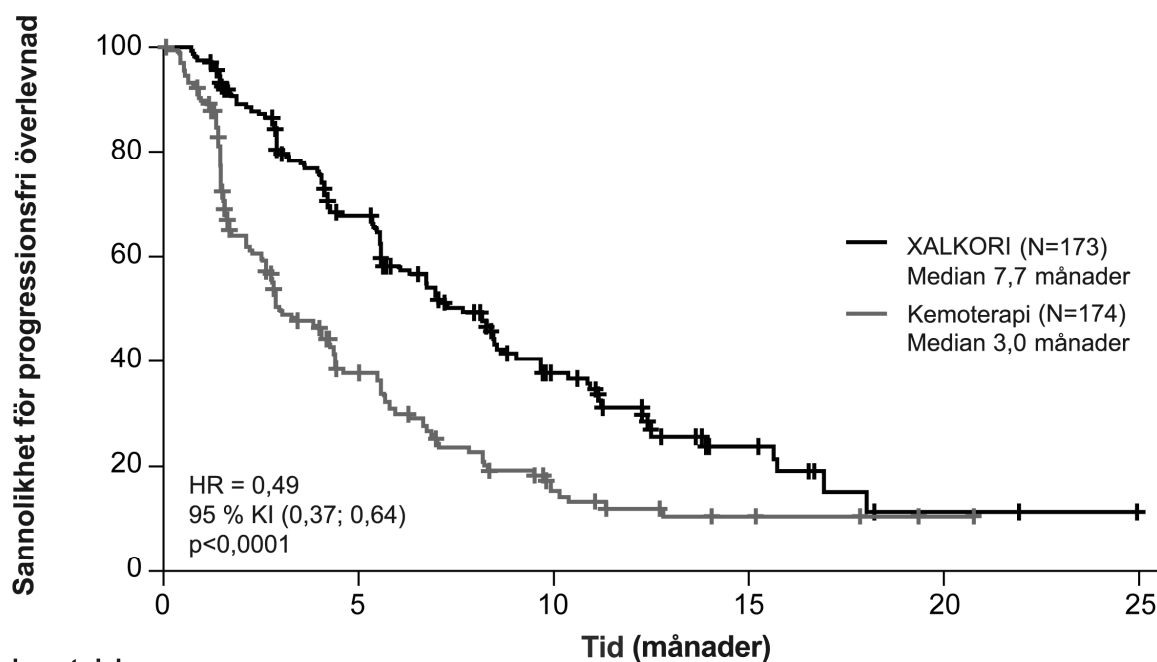
^eUppdatering baserat på den slutliga OS-analysen. Den slutliga OS-analysen var inte justerad för potentiellt störande effekter av behandlingsbyte (154 [89 %] patienter fick efterföljande crizotinibbehandling).

^fBeräknat med Kaplan-Meier-metoden.

^gORR var 29 % (95 % KI: 21 %, 39 %) för pemetrexed (p-värde<0,0001 jämfört med crizotinib) och 7 % (95 % KI: 2 %, 16 %) för docetaxel (p-värde<0,0001 jämfört med crizotinib).

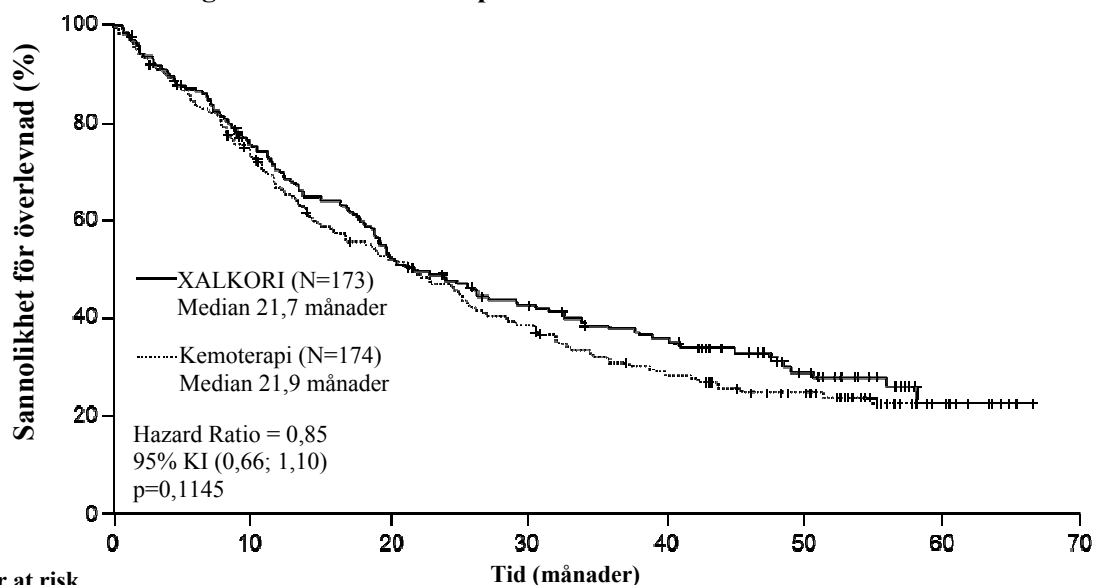
^hBaserat på stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test (2-sidigt).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (enligt IRR) per behandlingsarm i den randomiserade fas 3-studien, studie 1007 (hela analyspopulationen) på patienter med tidigare behandlad ALK-positiv avancerad NSCLC



Number at risk		0	5	10	15	20	25
XALKORI	173	93	38	11	2	0	
Kemoterapi	174	49	15	4	1	0	

Figur 4. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad per behandlingsarm i den randomiserade fas 3-studien, studie 1007 (hela analyspopulationen) på patienter med tidigare behandlad ALK-positiv avancerad NSCLC



Number at risk		0	10	20	30	40	50	60	70
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0	
Kemoterapi	174	124	85	63	45	29	4		

Femtiotvå (52) patienter behandlade med crizotinib och 57 kemoterapibehandlade patienter med tidigare behandlade eller obehandlade asymtomatiska hjärnmetastaser inkluderades i den randomiserade fas3-studien, studie 1007. Intrakraniell sjukdomskontroll (IC-DCR) vecka 12 var 65 % och 46 % för crizotinib- respektive kemoterapibehandlade patienter.

Patientrapporterade symtom och övergripande livskvalitet samlades in med användning av EORTC QLQ-C30 och dess lungcancermodul (EORTC QLQ-LC-13) vid studiestart (dag 1, cykel 1) och dag 1 i varje efterföljande behandlingscykel. Totalt 162 patienter i crizotinibarmen och 151 patienter i kemoterapiarmen fyllde i frågeformulären EORTC QLQ-C30 och LC-13 vid studiestart och vid minst 1 besök efter studiestart.

Crizotinib resulterade i gynnsam effekt på symtom jämfört med kemoterapi. Signifikant förlängning av tiden till försämring (medianvärde 4,5 månader mot 1,4 månader) visades för patienter som rapporterade symtom i form av bröstsmärta, dyspné eller hosta (HR 0,50; 95 % KI: 0,37, 0,66; Hochberg-justerat log-rank 2-sidigt p-värde <0,0001).

Crizotinib gav signifikant större förbättring avseende alopeci (cykel 2 till 15; p-värde <0,05), hosta (cykel 2 till 20; p-värde <0,0001), dyspné (cykel 2 till 20; p-värde <0,0001), hemoptys (cykel 2 till 20; p-värde <0,05), smärta i arm eller axel (cykel 2 till 20; p-värde <0,0001), bröstsmärta (cykel 2 till 20; p-värde <0,0001) och smärta i andra kroppsdelar (cykel 2 till 20; p-värde <0,05) jämfört med kemoterapi. Crizotinib gav en signifikant mindre försämring av perifer neuropati (cykel 6 till 20; p-värde <0,05), dysfagi (cykel 5 till 11; p-värde <0,05) och ömhet i mun (cykel 2 till 20; p-värde <0,05) jämfört med kemoterapi.

Crizotinib resulterade i gynnsamma effekter på den övergripande livskvaliteten med en signifikant större förbättring i crizotinibarmen jämfört med kemoterapiarmen (cykel 2 till 20; p-värde <0,05).

Enarmade studier vid ALK-positiv avancerad NSCLC

Användning av crizotinib som monoterapi vid behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC har undersökts i 2 enarmade multinationella multicenterstudier (studie 1001 och studie 1005). De patienter som beskrivs nedan hade tidigare fått systemisk behandling för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom. Primärt effektmått i båda studierna var objektiv responsfrekvens (ORR) enligt RECIST.

Totalt 149 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC, varav 125 patienter med tidigare behandlad ALK-positiv avancerad NSCLC, hade inkluderats i studie 1001 vid datainsamlingens slut för PFS- och ORR-analys. Demografiska karaktäristika och sjukdomskaraktäristika innefattade 50 % kvinnor, medianålder 51 år, ECOG performance status 0 (32 %) eller 1 (55 %) vid studiestart, 61 % vita och 30 % asiater, färre än 1 % var rökare, 27 % tidigare rökare och 72 % hade aldrig rökt. 94 % hade metastaserad sjukdom och 98 % av tumörerna klassificerades histologiskt som adenokarcinom. Behandlingstiden var i median 42 veckor.

Totalt 934 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC behandlades med crizotinib i studie 1005 vid datainsamlingens slut för PFS- och ORR-analys. Demografiska karaktäristika och sjukdomskaraktäristika innefattade 57 % kvinnor, medianålder 53 år, ECOG performance status 0/1 (82 %) eller 2/3 (18 %) vid baslinjen, 52 % vita och 44 % asiater, 4 % rökare, 30 % tidigare rökare och 66 % hade aldrig rökt. 92 % hade metastaserad sjukdom och 94 % av tumörerna klassificerades histologiskt som adenokarcinom. Behandlingstiden var i median 23 veckor. Patienterna kunde fortsätta behandlingen efter tidpunkten för RECIST-definierad sjukdomsprogression baserat på provarens beslut. 77 av 106 patienter (73 %) fortsatte behandlingen med crizotinib i minst 3 veckor efter objektiv sjukdomsprogression.

Effektdata för studie 1001 och 1005 redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Effektnät från studie 1001 och 1005 vid ALK-positiv avancerad NSCLC

Effektmått	Studie 1001 n = 125 ^a	Studie 1005 n = 765 ^a
Objektiv responsfrekvens ^b , ORR (% (95 % KI))	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Tid till tumörrespons, TTR (median (intervall)) veckor	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Responsens varaktighet ^c , DR (median (95 % KI)) veckor	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Progressionsfri överlevnad ^c , PFS (median (95 % KI)) månader	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^d
	n = 154^c	n = 905^c
Antal dödsfall, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Total överlevnad ^c [median (95 % KI)] månader	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; n = antal patienter.

^aPer datum för datainsamlingens slut 01 juni 2011 (studie 1001) och 15 februari 2012 (studie 1005).

^bTre patienter kunde inte utvärderas avseende respons i studie 1001 och 42 patienter kunde inte utvärderas avseende respons i studie 1005.

^cBeräknat med Kaplan-Meier-metoden.

^dPFS-data från studie 1005 inkluderade 807 patienter i säkerhetsanalyspopulationen som identifierades med FISH-analys (datum för datainsamlingens slut 15 februari 2012).

^ePer datum för datainsamlingens slut 30 november 2013.

ROS1-positiv avancerad NSCLC

Användning av crizotinib som enda läkemedel vid behandling av ROS1-positiv avancerad NSCLC undersöktes i en multinationell enarmad multicenterstudie, studie 1001. Totalt hade 53 patienter med ROS1-positiv avancerad NSCLC rekryterats till studien vid datainsamlingens slut, varav 46 patienter tidigare hade behandlats för ROS1-positiv avancerad NSCLC och ett fåtal patienter (N=7) inte tidigare fått någon systemisk behandling. Det primära effektmåttet var ORR enligt RECIST. Sekundära effektmått var TTR, DR, PFS och OS. Patienterna fick crizotinib 250 mg peroralt två gånger dagligen.

Demografiska karaktäristika var 57 % kvinnor, medianålder 55 år, ECOG performance status vid baslinjen 0 eller 1 (98 %) eller 2 (2 %), 57 % var vita och 40 % asiater, 25 % f.d. rökare och 75 % hade aldrig rökt. Sjukdomskaraktäristika var 91 % metastaserad sjukdom, 96 % av tumörerna klassificerades histologiskt som adenokarcinom och 13 % hade inte tidigare fått någon systemisk behandling för metastaserande sjukdom.

I studie 1001 var villkoret att patienterna hade ROS1-positiv avancerad NSCLC innan de påbörjade sitt deltagande i den kliniska prövningen. Hos de flesta patienterna hade ROS1-positiv NSCLC fastställts genom FISH-analys. Mediantiden för behandling var 101 veckor. Fem fall av komplett respons och 32 fall av partiell respons förelåg vid en ORR på 70 % (95 % KI: 56 %, 82 %). Median DR uppnåddes inte (95 % KI: 15,2 månader, NR). Femtioen procent av den objektiva tumörresponsen uppnåddes under de första 8 behandlingsveckorna. Median PFS vid datainsamlingens slut var 19,3 månader (95 % KI: 14,8, NR). Uppgifter om total överlevnad var inte fastställda vid datainsamlingens slut.

Effektdata för patienter med ROS1-positiv avancerad NSCLC i studie 1001 redovisas i tabell 7.

Tabell 7. Effekresultat från studie 1001 vid ROS1-positiv avancerad NSCLC

Effektparameter	Studie 1001 n=53 ^a
Objektiv responsfrekvens [% (95 % K)]	70 (56, 82)
Tid till tumörrespons [median (intervall)] veckor	8 (4, 32)
Responsens varaktighet ^b [median (95 % KI)] månader	NR (15,2;NR)
Progressionsfri överlevnad ^b [median (95 % KI)] månader	19,3 (14,8; NR)

Förkortningar: KI=konfidensintervall; n=antal patienter; NR=ej uppnådd.

a. Vid datainsamlingen slut den 30 november 2014.

b. Beräknat med Kaplan-Meier-metoden.

Icke-adenokarcinomhistologi

Tjugoen patienter med tidigare obehandlad och 12 patienter med tidigare behandlade avancerad ALK-positiv NSCLC med icke-adenokarcinomhistologi inkluderades i de randomiserade fas 3-studierna, studie 1014 respektive 1007. Subgrupperna i dessa studier var för små för att det skulle gå att dra några tillförlitliga slutsatser. Anmärkningsvärt är att ingen patient med SCC-histologi randomiserades till crizotinibarmen i studie 1007 och ingen patient med SCC inkluderades i studie 1014 på grund av att pemetrexed-baserad regim användas som jämförelse.

Det finns uppgifter om 45 patienter med tidigare behandlad NSCLC av icke-adenokarcinomtyp och utvärderingsbar respons (inkluderande 22 patienter med SCC) i studie 1005. Partiell respons sågs hos 20 av 45 patienter med NSCLC av icke-adenokarcinomtyp motsvarande en ORR på 44 % och hos 9 av 22 patienter med SCC NSCLC motsvarande en ORR på 41 %, vilka båda var lägre än ORR i studie 1005 (54 %) för samtliga patienter.

Återbehandling med crizotinib

Inga data om säkerhet och effekt finns tillgängliga om återbehandling med crizotinib hos patienter som fått crizotinib i tidigare behandlingslinjer.

Äldre

Av 171 ALK-positiva NSCLC-patienter behandlade med crizotinib i den randomiserade fas 3-studien 1014 var 22 (13 %) 65 år eller äldre och av 109 ALK-positiva patienter behandlade med crizotinib som gick över från kemoterapiarmen var 26 (24 %) 65 år eller äldre. Av 172 ALK-positiva patienter behandlade med crizotinib i den randomiserade fas 3-studien 1007 var 27 (16 %) 65 år eller äldre. Av 154 respektive 1063 ALK-positiva NSCLC-patienter i de enarmade studierna 1001 och 1005 var 22 (14 %) respektive 173 (16 %) 65 år eller äldre. Hos ALK-positiva NSCLC-patienter var frekvensen av biverkningar generellt likartad för patienter <65 år och patienter ≥65 år med undantag av ödem och förstoppning, som rapporterades med högre frekvens (≥15 % skillnad) i studie 1014 bland patienter behandlade med crizotinib ≥65 år. Inga patienter i crizotinibarmen i de randomiserade fas 3-studierna 1007 och 1014 och den enarmade studien 1005 var ≥85 år. Av de 154 patienterna i den enarmade studien 1001 var en ALK-positiv patient >85 år (se även avsnitt 4.2 och 5.2). Av de 53 ROS1-positiva NSCLC-patienterna i den enarmade studien 1001 var 15 (28 %) 65 år eller äldre. I studie 1001 deltog inga ROS1-positiva patienter >85 år.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för XALKORI för alla grupper av den pediatrika populationen för NSCLC (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av en singeldos till fastande patient absorberas crizotinib med en mediantid till maximal koncentration på 4 till 6 timmar. Vid dosering två gånger dagligen uppnåddes steady state inom 15 dagar. Absolut biotillgänglighet för crizotinib beräknades till 43 % efter peroral administrering av en singeldos om 250 mg.

En måltid med hög fetthalt minskade AUC_{inf} och C_{max} för crizotinib med omkring 14 % när en singeldos om 250 mg gavs till friska frivilliga försökspersoner. Crizotinib kan tas med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Det geometriska medelvärdet för distributionen (V_{ss}) av crizotinib var 1 772 l efter intravenös administrering av en dos om 50 mg, vilket tyder på omfattande distribution från plasma ut i vävnaderna.

Bindningen av crizotinib till humana plasmaproteiner *in vitro* är 91 % och är oberoende av läkemedlets koncentration. *In vitro*-studier tyder på att crizotinib är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp).

Metabolism

In vitro-studier har visat att CYP3A4/5 är de viktigaste enzymerna i metabol clearance av crizotinib. De primära metabolismvägarna hos människa var oxidering av piperidinringen till crizotiniblaktam och *O*-deaktylering, med efterföljande konjugering i fas 2 av *O*-deaktylerade metaboliter.

In vitro-studier av humana levermikrosomer har visat att crizotinib är en tidsberoende hämmare av CYP2B6 och CYP3A (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier har visat att kliniska läkemedelsinteraktioner är osannolika som resultat av crizotinib-medierad hämning av nedbrytningen av läkemedelsprodukter som är substrat för CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

In vitro-studier har visat att crizotinib är en svag hämmare av UGT1A1 och UGT2B7 (se avsnitt 4.5). *In vitro*-studier har dock visat att kliniska läkemedelsinteraktioner är osannolika som resultat av crizotinib-medierad hämning av nedbrytningen av läkemedel som är substrat för UGT1A4, UGT1A6 eller UGT1A9.

In vitro-studier av humana hepatocyter har visat att kliniska läkemedelsinteraktioner är osannolika som resultat av crizotinib-medierad induktion av nedbrytningen av läkemedelsprodukter som är substrat för CYP1A2.

Eliminering

Efter singeldoser av crizotinib var observerad halveringstid av crizotinib i plasma hos patienter 42 timmar.

Efter administrering av en singeldos om 250 mg radioaktivt märkt crizotinib till friska försökspersoner, återfanns 63 % av den administrerade dosen i faeces och 22 % i urinen. Oförändrat crizotinib stod för ungefär 53 % respektive 2,3 % av den administrerade dosen i faeces respektive i urinen.

Samtidig administrering av läkemedel som är substrat för transportproteiner

Crizotinib hämmar P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Crizotinib kan därför ha potential att öka plasmakoncentrationen av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat för P-gp (se avsnitt 4.5).

Crizotinib hämmar OCT1 och OCT2 *in vitro*. Crizotinib kan därför ha potential att öka plasmakoncentrationen av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat för OCT1 eller OCT2 (se avsnitt 4.5)

In vitro hämmade crizotinib inte de humana hepatiska transportproteinerna organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1 eller OATP1B3 eller de renala transportproteinerna organisk anjontransportör (OAT)1 eller OAT3 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Kliniska läkemedelsinteraktioner är därför osannolika som resultat av crizotinib-medierad hämning av leverns eller njurarnas upptag av läkemedel som är substrat för dessa transportproteiner.

Effekt på andra transportproteiner

In vitro hämmar crizotinib inte BSEP vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Crizotinib metaboliseras i hög utsträckning i levern. Patienter med lätt (antingen ASAT > ULN och totalt bilirubin \leq ULN eller ASAT och totalt bilirubin > ULN men $\leq 1,5 \times$ ULN), måttligt (ASAT och totalt bilirubin > $1,5 \times$ ULN och $\leq 3 \times$ ULN) eller kraftigt (ASAT och totalt bilirubin > $3 \times$ ULN) nedsatt leverfunktion eller normal (ASAT och totalt bilirubin \leq ULN) leverfunktion, som var matchade kontroller för lätt och måttligt nedsatt leverfunktion, rekryterades till en öppen, icke randomiserad klinisk studie (studie 1012), på basis av NCI-klassificering.

Efter dosering av crizotinib 250 mg två gånger dagligen uppvisade patienter med lätt nedsatt leverfunktion (N=10) liknande systemisk exponering av crizotinib vid steady state jämfört med patienter med normal leverfunktion (N=8), med kvoter för geometriska medelvärden för ytan under plasmakoncentration-tidskurvan vid daglig exponering vid steady state (AUC_{dagligen}) och C_{max} på 91,1 % respektive 91,2 %. Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Efter dosering av crizotinib 200 mg två gånger dagligen uppvisade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (N=8) högre systemisk exponering av crizotinib jämfört med patienter med normal leverfunktion (N=9) vid samma dosnivå, med kvoter för geometriska medelvärden för AUC_{dagligen} och C_{max} på 150 % respektive 144 %. Den systemiska exponeringen av crizotinib hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion vid dosen 200 mg två gånger dagligen var emellertid jämförbar med den som observerades hos patienter med normal leverfunktion vid en dos på 250 mg två gånger dagligen med kvoter för geometriska medelvärden för AUC_{dagligen} och C_{max} på 114 % respektive 109 %.

De systemiska crizotinibexponeringsparametrarna AUC_{dagligen} och C_{max} hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (N=6) som fick crizotinib i dosen 250 mg en gång dagligen var cirka 64,7 % respektive 72,6 % av parametrarna hos patienter med normal leverfunktion som fick dosen 250 mg två gånger dagligen.

En justering av dosen av crizotinib rekommenderas vid administrering av crizotinib till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med lätt ($60 \leq \text{CLcr} < 90$ ml/min) eller måttligt ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min) nedsatt njurfunktion inkluderades i de enarmade studierna 1001 och 1005. Studierna utvärderade effekten av nedsatt njurfunktion på observerade dalvärden av crizotinib vid steady-state ($C_{\text{trough, ss}}$), mätt som baslinje-

CL_{cr}. I studie 1001 var det justerade geometriska medelvärdet för plasma C_{trough, ss} hos patienter med lätt (n=35) och måttligt (n=8) nedsatt njurfunktion 5,1 % respektive 11 % högre än hos patienter med normal njurfunktion. I studie 1005 var det justerade geometriska medelvärdet C_{trough, ss} för crizotinib hos grupper med lätt (n=191) och måttligt (n=65) nedsatt njurfunktion 9,1 % respektive 15 % högre än hos patienter med normal njurfunktion. Dessutom använde den farmakokinetiska populationsanalysen data från studie 1001, 1005 och 1007 som indikerade att CL_{cr} inte hade någon kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för crizotinib. På grund av de små ökningarna i exponering för crizotinib (5 %–15 %) rekommenderas ingen ändring av startdosen för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Efter 250 mg crizotinib som engångsdos sågs en ökning av AUC_{inf} och C_{max} med 79 % respektive 34 % hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} <30 ml/min) som inte behandlas med peritonealdialys eller hemodialys jämfört med patienter med normal njurfunktion. En justering av dosen av crizotinib rekommenderas vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte behandlas med peritonealdialys eller hemodialys (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ålder

Baserat på den farmakokinetiska populationsanalysen av data från studierna 1001, 1005 och 1007 har ålder ingen effekt på farmakokinetiken för crizotinib (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Kroppsvikt och kön

Baserat på den farmakokinetiska populationsanalysen av data från studierna 1001, 1005 och 1007 hade kroppsvikt eller kön ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för crizotinib.

Etnicitet

Baserat på den populationskinetiska analysen av data från studierna 1001, 1005 och 1007 var predikterad area under kurvan för plasmakoncentration–tid (AUC_{ss}) (95 % KI) i steady state 23 %–37 % högre hos asiatiska patienter (n=523) än hos icke-asiatiska patienter (n=691).

I studier på patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC (n=1669) rapporterades följande biverkningar med en absolut skillnad på ≥10 % hos asiatiska patienter (n=753) jämfört med icke-asiatiska patienter (n=916): förhöjda transaminaser, minskad aptit, neutropeni och leukopeni. Ingen biverkning rapporterades med en absolut skillnad på ≥15 %.

Äldre

Det finns endast begränsade data för denna patientundergrupp (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1). Baserat på den farmakokinetiska populationsanalysen av data från studierna 1001, 1005 och 1007 har ålder ingen effekt på farmakokinetiken för crizotinib.

Hjärtats elektrofysiologi

Crizotinibs potential för att förlänga QT-intervallet bedömdes hos patienter med antingen ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC som fick crizotinib 250 mg två gånger dagligen. Tre EKG togs i en serie efter en singeldos och vid steady state för att bedöma crizotinibs effekt på QT-intervallet. Trettiofyra av 1619 patienter (2,1 %) med minst 1 EKG taget efter baslinjen befanns ha ett QTcF på ≥500 msek, och 79 av 1585 patienter (5,0 %) med ett baslinje-EKG och minst 1 EKG taget efter baslinjen hade en ökning av QTcF från baslinjen på ≥60 msek, vid automatiskt maskinavläst EKG (se avsnitt 4.4).

En delstudie, där man blindat, manuellt avläste EKG, utfördes på 52 ALK-positiva patienter med NSCLC som fick crizotinib 250 mg två gånger dagligen. Elva (21 %) patienter hade en ökning från baslinjen av QTcF-värdet ≥30 till <60 msek och 1 (2 %) patient hade en ökning från baslinjen av QTcF-värdet på ≥60 msek. Ingen patient hade ett maximalt QTcF ≥480 msek. Den centrala tendensanalysen indikerade att alla övre gränser för 90 % KI för LS-medelvärdet för förändring från baslinjen av QTcF vid alla tidpunkter på dag 1 i cykel 2 var <20 msek. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys visade på ett sannolikt samband mellan plasmakoncentrationen av crizotinib och QTc. Dessutom konstaterades en sänkning av hjärtfrekvensen

vara förknippad med ökande plasmakoncentrationer av crizotinib (se avsnitt 4.4) med en maximal genomsnittlig sänkning på 17,8 slag per minut (bpm) efter 8 timmar på dag 1 i cykel 2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxicitetsstudier på råtta och hund som fick upprepade doser i upp till 3 månader var de främsta organeffekterna gastrointestinala (emesis, fekala förändringar, förstoppning), hematopoetiska (hypercellularitet i benmärgen), kardiovaskulära (blandad jonkanalblockering, sänkt hjärtfrekvens och blodtryck, ökat LVEDP, förlängt QRS- och PR-intervall samt nedsatt myokardkontraktilitet), eller reproduktiva (testikulär pachyten spermatocytdegeneration, singelcellnekros i ovarialfolliklar). NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) för dessa fynd var antingen subterapeutiska eller upp till 2,6 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. Andra fynd var leverpåverkan (förhöjda levertransaminaser) och effekt på retina, samt risk för fosfolipidos i multipla organ utan samband med toxicitet.

Crizotinib hade ingen mutagen effekt *in vitro* vid analys av omvänd mutation hos bakterier (Ames-analys). Crizotinib var aneugent i en mikronukleusanalys *in vitro* på ovarialceller från kinesisk hamster, samt i en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser hos humana lymfocyter. Små ökningarna av strukturella kromosomavvikelser vid cytotoxiska koncentrationer sågs hos humana lymfocyter. NOAEL för aneugenicitet var ungefär 1,8 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC.

Karcinogenicitetsstudier med crizotinib har inte utförts.

Inga specifika djurstudier av crizotinib med syfte att utvärdera effekten på fertiliteten har utförts. Crizotinib kan ändå anses ha en potentiell nedsättande effekt på reproduktionsfunktion och fertilitet hos människa baserat på fynden i en toxicitetsstudie med upprepade doser på råtta. De fynd som observerats i manliga könsorgan är testikulär pachyten spermatocytdegeneration hos råtta som fick ≥ 50 mg/kg/dag i 28 dagar (ungefär 1,1 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). De fynd som observerats i kvinnliga könsorgan är singelcellnekros i ovarialfolliklar hos råtta som fick 500 mg/kg/dag i 3 dagar.

Crizotinib visade inga teratogena effekter hos dräktiga råttor eller kaniner. Ökade postimplantations-förluster sågs vid doser ≥ 50 mg/kg/dag (ungefär 0,4 gånger AUC vid den rekommenderade dosen för människa) hos råtta. Lägre fostervikt bedömdes som biverkningar hos råtta och kanin som fick 200 respektive 60 mg/kg/dag (ungefär 1,2 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

Försämrad benbildning i växande rörben observerades hos immatura råttor vid 150 mg/kg/dag efter dosering en gång dagligen i 28 dagar (ungefär 3,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Andra toxiska reaktioner som kan vara av särskild betydelse för pediatrika patienter har inte utvärderats hos juvenila djur.

Resultaten av en fototoxicitetsstudie *in vivo* visade att crizotinib kan ha fototoxisk potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Vattenfritt kalciumvätefosfat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Kapselhölje
Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Tryckfärg
Shellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

XALKORI 200 mg hårda kapslar

HDPE-burk med polypropenlock, innehållande 60 hårda kapslar.
PVC-folieblister innehållande 10 hårda kapslar.

Varje kartong innehåller 60 hårda kapslar.

XALKORI 250 mg hårda kapslar

HDPE-burk med polypropenlock, innehållande 60 hårda kapslar.
PVC-folieblister innehållande 10 hårda kapslar.

Varje kartong innehåller 60 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

XALKORI 200 mg hårda kapslar

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg hårda kapslar

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 oktober 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 29 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med den nationella myndigheten om innehåll och format för utbildningsmaterial. Den slutgiltiga formuleringen av utbildningsmaterialet ska överensstämma med godkänd produktresumé.

Vid lansering och därefter ska innehavare för godkännande av försäljning (MAH) försäkra att all hälso- och sjukvårdspersonal som kan förväntas att använda och eller förskriva XALKORI förses med ett utbildningspaket.

Utbildningspaketet ska innehålla följande:

1. Produktresumé och bipacksedel
2. Patientbroschyr inkluderat ett patient Alert card (text enligt överenskommelse med CHMP)

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

XALKORI 200 mg hårda kapslar
crizotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 200 mg crizotinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/793/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

XALKORI 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XALKORI 200 mg hårda kapslar
crizotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 200 mg crizotinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/793/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XALKORI 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XALKORI 200 mg hårda kapslar
crizotinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (innehavarens logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XALKORI 250 mg hårda kapslar
crizotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 250 mg crizotinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/793/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

XALKORI 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XALKORI 250 mg hårda kapslar
crizotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 250 mg crizotinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/793/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XALKORI 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XALKORI 250 mg hårda kapslar
crizotinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (innehavarens logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

XALKORI 200 mg hårda kapslar

XALKORI 250 mg hårda kapslar

crizotinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad XALKORI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar XALKORI
3. Hur du tar XALKORI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur XALKORI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad XALKORI är och vad det används för

XALKORI är ett läkemedel mot cancer. Det innehåller den aktiva substansen crizotinib som används för att behandla vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer, och som har en specifik förändring eller defekt i antingen en gen som kallas anaplastiskt lymfomkinas (*ALK*) eller en gen som kallas *ROS1*.

Läkaren kan ordinera XALKORI som initial behandling om din lungcancer är i ett framskridet sjukdomsstadium.

Läkaren kan ordinera XALKORI om din sjukdom är långt gången och tidigare behandling inte varit tillräcklig för att kontrollera din sjukdom.

XALKORI kan fördröja eller stoppa tillväxten av lungcancer. Det kan hjälpa till att minska tumörstorleken.

Om du undrar hur XALKORI verkar eller varför det har skrivits ut till dig, fråga din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar XALKORI

Ta inte XALKORI

- om du är allergisk mot crizotinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar XALKORI:

- om du har måttlig eller allvarlig leversjukdom.
- om du någonsin har haft andra lungproblem. Vissa lungproblem kan bli värre vid behandling med XALKORI, eftersom XALKORI kan orsaka inflammation i lungorna under behandlingen. Symtomen kan likna symtomen vid lungcancer. Berätta omedelbart för läkaren om du får nya eller förvärrade symtom, bland annat svårighet att andas, andfåddhet eller hosta med eller utan slem eller feber.
- om du har fått veta att du har en onormal EKG-kurva, så kallad förlängt QT-intervall.
- om du har sänkt hjärtfrekvens.
- om du någonsin har haft magtarmsbesvär såsom hål i mage eller tarm (perforation) eller om du har en sjukdom som orsakar inflammation i buken (divertikulit) eller om du har spridning av cancer i buken (metastaser).
- om du har synrubbingar (ljusblixtar, dimsyn, eller dubbelseende).
- om du har en allvarlig njursjukdom.
- om du just nu behandlas med något av de läkemedel som räknas upp i avsnittet Andra läkemedel och XALKORI.

Tala omedelbart med läkare efter att du har tagit XALKORI:

- Om du upplever svåra magsmärtor, feber, frossa, andfåddhet, hög puls, förändrade toalettvanor eller förlorar synen helt eller delvis (i det ena eller båda ögonen).

Det mesta av den tillgängliga informationen gäller patienter med en specifik histologisk typ av ALK-positiv NSCLC (adenokarcinom) och begränsad information finns om andra histologier.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte för behandling av barn och ungdomar. Indikationen inkluderar inte barn och ungdomar.

Andra läkemedel och XALKORI

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även naturläkemedel och receptfria läkemedel.

Följande läkemedel i synnerhet kan öka risken för att få biverkningar av XALKORI:

- Klaritromycin, telitromycin och erytromycin, som är antibiotika mot bakterieinfektioner.
- Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol och vorikonazol, som används mot svampinfektioner.
- Atazanavir, ritonavir och kobicistat, som används för att behandla HIV-infektioner/AIDS.

Följande läkemedel kan minska effekten av XALKORI:

- Fenytoin, karbamezapin och fenobarbital, som är läkemedel mot epilepsi och används för att behandla krampanfall.
- Rifabutin och rifampicin, som används mot tuberkulos.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel mot depression.

XALKORI kan öka biverkningarna som förknippas med följande läkemedel:

- Alfentanil och andra kortverkande opiater som fentanyl (smärtstillande som används vid kirurgiska ingrepp).

- Kinidin, digoxin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil och diltiazem, som används för att behandla hjärtproblem.
- Läkemedel mot högt blodtryck som kallas betablockerare, t.ex. atenolol, propranolol, labetalol.
- Pimozid, som används för att behandla psykiska sjukdomar.
- Metformin, som används för att behandla diabetes.
- Prokainamid, som används för att behandla hjärtarytmi.
- Cisaprid, som används för att behandla magproblem.
- Ciklosporin, sirolimus och takrolimus, som används vid transplantationer.
- Ergotalkaloider (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin), som används för att behandla migrän.
- Dabigatran, ett läkemedel som gör att blodet koagulerar långsammare.
- Kolkicin, som används för att behandla gikt.
- Pravastatin, som används för att sänka kolesterolnivåerna.
- Klonidin och guanfacin, som används för att behandla högt blodtryck.
- Meflokin, som används för att förhindra malaria.
- Pilocarpin, som används för att behandla grön starr (en allvarlig ögonsjukdom).
- Antikolinesteraser, som används för att återställa muskelfunktionen.
- Antipsykotika, som används för att behandla psykiska sjukdomar.
- Moxifloxacin, som används för att behandla bakterieinfektioner.
- Metadon, som används som smärtstillande och för att behandla opioidberoende.
- Bupropion, som används för att behandla depression och vid rökavvänjning.
- Efavirenz, raltegravir, som används för att behandla hiv-infektion.
- Irinotekan, cytostatika som används för att behandla cancer i grovtarm och ändtarm.
- Morfin, som används för att behandla akut smärta och smärta i samband med cancer.
- Naloxon, som används för att behandla beroende och utsättningsproblem vid opioidbehandling.

Dessa läkemedel *ska undvikas* när du behandlas med XALKORI.

P-piller

Om du tar XALKORI när du använder p-piller kan p-pillren bli ineffektiva.

XALKORI med mat och dryck

Du kan ta XALKORI med eller utan mat. Du ska dock undvika att dricka grapefruktjuice eller äta grapefrukt medan du behandlas med XALKORI eftersom dessa kan förändra mängden XALKORI i din kropp.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel om du är gravid, skulle kunna bli gravid eller om du ammar.

Kvinnor som tar XALKORI rekommenderas att inte bli gravida och män som tar läkemedlet rekommenderas att inte göra kvinnor gravida eftersom detta läkemedel kan orsaka skador på barnet. Om det finns någon risk att den person som tar detta läkemedel kan bli gravid eller göra en kvinna gravid, måste de använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och i minst 90 dagar efter behandlingens slut eftersom p-piller kan vara ineffektiva när man tar XALKORI.

Amma inte medan du behandlas med XALKORI. XALKORI kan skada ett barn som ammas.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska vara särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner i och med att patienter som behandlas med XALKORI kan få synrubbingar, yrsel eller trötthet.

3. Hur du tar XALKORI

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är en kapsel om 250 mg som sväljes två gånger dagligen (total dos 500 mg).
- Ta en kapsel på morgonen och en på kvällen.
- Ta kapslarna vid ungefär samma tid varje dag.
- Du kan ta kapslarna med eller utan mat men undvik alltid grapefrukt.
- Svälj kapslarna hela. De får inte krossas, lösas upp eller öppnas.

Om det behövs kan läkaren besluta att sänka dosen till 200 mg som tas två gånger dagligen (total dos 400 mg). Om ytterligare dossänkning behövs kan man sänka till 250 mg en gång dagligen. Läkaren kan besluta att avsluta behandlingen permanent om du inte tolererar 250 mg XALKORI som tas oralt en gång dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av XALKORI

Om du skulle råka ta för många kapslar, tala om det för din läkare eller för apotekspersonalen omedelbart. Du kan behöva medicinsk vård.

Om du har glömt att ta XALKORI

Vad du ska göra om du har glömt att ta en kapsel beror på hur lång tid det är till nästa dos.

- Om du ska ta nästa dos om **6 timmar eller längre tid**, ska du ta den glömda kapseln så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa kapsel vid vanlig tid.
- Om du ska ta nästa dos inom **mindre än 6 timmar**, ska du hoppa över den glömda kapseln. Ta sedan nästa kapsel vid vanlig tid.

Berätta för din läkare vid nästa besök om den glömda dosen.

Ta inte dubbel dos (två kapslar samtidigt) för att kompensera för den glömda dosen.

Om du kräks efter att ha tagit en dos av XALKORI ska du inte ta en extra dos: ta bara nästa dos vid den vanliga tiden.

Om du slutar att ta XALKORI

Det är viktigt att du tar XALKORI varje dag så länge din läkare ordinerar det. Om du inte kan ta läkemedlet så som läkaren ordinerade eller om du känner att du inte behöver det längre, kontakta läkaren omedelbart.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

En del biverkningar kan vara allvarliga. Kontakta omedelbart din läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar (se även avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du tar XALKORI”):

- **Leversvikt**
Berätta omedelbart för läkaren om du känner dig tröttare än vanligt, din hud och dina ögonvitor blir gulaktiga, urinen blir mörk eller brun (tefärgad), du mår illa, kräks eller får minskad aptit, du har smärtor på höger sida av buken, du har klåda eller får blåmärken lättare än vanligt. Läkaren kan ta blodprover för att kontrollera leverns funktion och om resultaten inte är normala kan läkaren besluta att sänka XALKORI-dosen eller avbryta behandlingen.
- **Lunginflammation**
Berätta omedelbart för läkaren om du får svårt att andas, särskilt om du också får hosta eller feber.
- **Minskat antal vita blodkroppar (inkluderande neutrofiler)**
Berätta omedelbart för läkaren om du får feber eller en infektion. Läkaren kan ta ett blodprov och om resultaten inte är normala kan läkaren besluta att sänka XALKORI-dosen.
- **Ostadighet/yrsel, svimning eller obehagskänslor i bröstet**
Berätta omedelbart för läkaren om du får något av dessa symptom. De kan vara tecken på förändringar i hjärtats elektriska aktivitet (kan ses på EKG) eller onormal hjärtrytm. Läkaren kan ta EKG för att kontrollera att det inte är några problem med hjärtat när du behandlas med XALKORI.
- **Hel eller delvis förlust av synen i det ena eller båda ögonen**
Berätta omedelbart för läkaren om du förlorar synen eller får någon annan synförändring, till exempel svårt att se med det ena eller båda ögonen. Läkaren avbryter eventuellt behandlingen med XALKORI och remitterar dig till ögonläkare.

Andra biverkningar av XALKORI kan vara:

Mycket vanliga biverkningar (kan drabba fler än 1 av 10 användare)

- Synrubbingar (man ser blixtar, får dimsyn eller dubbelseende vilket ofta uppstår strax efter att behandlingen med XALKORI påbörjats).
- Uppkördhet såsom kräkningar, diarré, illamående.
- Ödem (vätskeansamling i kroppens vävnader som orsakar svullna händer och fötter).
- Förstoppning.
- Onormala förändringar av levervärden i blodprover.
- Minskad aptit.
- Trötthet.
- Yrsel.
- Neuropati (domningar eller stickningar i leder eller armar/ben).
- Förändrad smakupplevelse.
- Smärta i buken.
- Minskat antal röda blodkroppar (anemi).
- Hudutslag.
- Sänkt puls.

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 användare)

- Matsmältningsbesvär.
- Ökade nivåer av kreatinin i blodet (kan tyda på att njurarna inte fungerar som de ska).
- Ökade nivåer av enzymet alkaliskt fosfat i blodet (en indikator på felfunktion hos organ eller organskada, särskilt lever, bukspottkörtel, skelett, sköldkörtel eller gallblåsa).
- Låga nivåer av fosfat i blodet (hypofosfateremi), vilket kan orsaka förvirring eller muskelsvaghet.

- Slutna, vätskefyllda hålrum inuti njurarna (komplexa njurcystor).
- Svimning.
- Inflammation i matstrupen.
- Minskad mängd testosteron, ett manligt könshormon.
- Hjärtsvikt.

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 användare)

- Hål (perforation) i mage eller tarm.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar via direkt **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur XALKORI ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken eller blisterkartan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Använd inte en förpackning som är skadad eller ser ut att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i XALKORI är crizotinib.
XALKORI 200 mg: varje hård kapsel innehåller 200 mg crizotinib
XALKORI 250 mg: varje hård kapsel innehåller 250 mg crizotinib
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselinnehåll: kolloidal vattenfri kiseldioxid, mikrokristallin cellulosa, vattenfritt kalciumvätefosfat, natriumstärkelseglykolat (typ A) och magnesiumstearat.
Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E171) och röd järnoxid (E172).
Tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

XALKORI 200 mg finns som hårda gelatinkapslar med rosa överdel och vit underdel, märkta med ”Pfizer” på överdelen och ”CRZ 200” på underdelen i svart färg.

XALKORI 250 mg finns som hårda gelatinkapslar med rosa över- och underdel, märkta med ”Pfizer” på överdelen och ”CRZ 250” på underdelen i svart färg.

De finns i blisterförpackningar om 60 hårda kapslar och i plastburkar om 60 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/ België /Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pfizer S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.