



XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XALKORI 200 mg Hartkapseln
XALKORI 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

XALKORI 200 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 200 mg Crizotinib.

XALKORI 250 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 250 mg Crizotinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei:

- Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC)
- Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC)
- Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

ALK- und ROS1-Nachweis

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

Entweder ein ALK-positiver oder ein ROS1-positiver NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit Crizotinib erwiesen sein.

Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Erfahrung mit den spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

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

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Bei 1.722 Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC, die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 3\%$), die mit Therapieunterbrechungen verbunden waren, Neutropenien, Transaminasenerhöhung, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 3\%$), die mit einer Dosisreduktion verbunden waren, waren Transaminasenerhöhung und Neutropenien. Falls eine Dosisreduktion nötig ist, sollte die Dosis von XALKORI auf zweimal täglich 200 mg reduziert werden. Falls eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Dosis dann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit auf einmal täglich 250 mg geändert werden. Die Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten sind in den Tabellen 1 und 2 auf Seite 2 dargestellt.

Tabelle 1:
XALKORI Dosismodifikation – hämatologische Toxizitäten^{a,b}

CTCAE ^c Grad	XALKORI-Behandlung
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 , dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 , dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^d

- Ausnahme Lymphopenie (außer in Zusammenhang mit klinischen Ereignissen, z. B. Infektionen durch opportunistische Erreger).
- Bei Patienten, die Neutropenien und Leukopenien entwickelten, siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8.
- National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.
- Bei Wiederauftreten sollte die Gabe bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 unterbrochen werden, dann sollte die Gabe mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. Im Falle wiederauftretender Grad-4-Toxizitäten muss XALKORI dauerhaft abgesetzt werden.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des ALK- und ROS1-Status

Bei der Bestimmung entweder des ALK-Status oder des ROS1-Status eines Patienten ist es wichtig, dass eine gut validierte und etablierte Methode ausgewählt wird,

Tabelle 2: XALKORI Dosismodifikation – nicht hämatologische Toxizitäten

CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin ≤ Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250 mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200 mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird ^b
ALT- oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/ Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird ^c
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^b
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch
Bradykardie Grad 2, 3 ^{c, d} Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, sowie von Antihypertensiva Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder wird ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit ursprünglicher Dosis bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher
Bradykardie Grad 4 ^{c, d, e} Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert	Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und ihre Anwendung abgebrochen oder ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit einmal täglich 250 mg bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle
Augenerkrankung Grad 4 (Verlust des Sehvermögens)	Therapieunterbrechung, während der Abklärung des Verlusts des Sehvermögens

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

um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden.

Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) wurde bei Patienten berichtet, die in klinischen Studien Crizotinib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert > 3 x ULN unabhängig von ALT/ AST) sollte Crizotinib nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8). Leberfunktions-

onstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, häufiger bei Grad-2, -3- oder -4-Erhöhen. Zu Patienten mit Transaminasenanstieg, siehe Abschnitt 4.2.

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (*Interstitial Lung Disease*, ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten auftreten, die mit

Crizotinib behandelt werden. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Bei Verdacht einer ILD/ Pneumonitis sollte die Crizotinib-Therapie unterbrochen werden. Arzneimittelinduzierte ILD/ Pneumonitis sollte bei Patienten mit ILD-ähnlichen Beschwerden bei der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden, dazu gehören Pneumonitis, strahlenbedingte Pneumonitis, allergische Pneumonitis, interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), Alveolitis, Lungeninfiltration, Pneumonie, Lungenödem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Aspirationspneumonie, Bronchitis, obliterative Bronchiolitis und Bronchiektasie. Nach Ausschluss anderer potenzieller ILD-/ Pneumonitisursachen sollte die Therapie mit Crizotinib bei der Diagnose einer mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden ILD/ Pneumonitis dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

QT-Intervall-Verlängerung

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine QTc-Verlängerung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2), die zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de Pointes*) oder plötzlichen Tod führen kann. Nutzen und potenzielle Risiken von Crizotinib sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Bradykardie, einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerung oder bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von welchen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung und/ oder Störungen im Elektrolythaushalt, sorgfältig abgewogen werden. Crizotinib sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem ist die regelmäßige Überwachung der Elektrokardiogramme (EKG), der Elektrolyte sowie der Nierenfunktion erforderlich. Wenn Crizotinib eingesetzt wird, sollten so kurz wie möglich vor der Verabreichung der 1. Dosis ein EKG aufgenommen sowie eine Elektrolytbestimmung (z. B. Calcium, Magnesium, Kalium) durchgeführt werden. Zudem wird eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytbestimmungen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung im Fall von Erbrechen, Diarrhö, Dehydration oder Nierenfunktionsstörung. Falls erforderlich, müssen die Elektrolyte korrigiert werden. Falls die QTc sich im Vergleich zum Ausgangswert um 60 ms oder mehr verlängert jedoch unter 500 ms liegt, sollte Crizotinib abgesetzt und ein Kardiologe konsultiert werden. Verlängert sich die QTc auf 500 ms oder mehr muss unverzüglich ein Kardiologe hinzugezogen werden. Für Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftritt, siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

Bradykardie

Bradykardien jeglicher Ursachen wurden im Rahmen klinischer Studien bei 13% der mit Crizotinib behandelten Patienten berichtet. Symptomatische Bradykardien (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) können bei Patienten, die Crizotinib erhalten, auftreten.

Die vollständige Auswirkung von Crizotinib auf die Senkung der Herzfrequenz kann sich erst mehrere Wochen nach Behandlungsbeginn entwickeln. Aufgrund des erhöhten Risikos der Ausbildung einer symptomatischen Bradykardie ist die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierend wirkenden Mitteln (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem, Clonidin, Digoxin) so weit wie möglich zu vermeiden. Herzfrequenz und Blutdruck müssen regelmäßig überprüft werden. Bei asymptomatischer Bradykardie ist keine Dosismodifikation erforderlich. Zur Behandlung von Patienten, die symptomatische Bradykardien entwickeln, siehe die Abschnitte zu Dosismodifikation und Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Herzinsuffizienz

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

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

Neutropenie und Leukopenie

In klinischen Studien mit Crizotinib bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC wurden Neutropenien der Grade 3 oder 4 sehr häufig gemeldet (12%). Leukopenien der Grade 3 oder 4 wurden häufig (3%) gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei weniger als 0,5% der Patienten wurde in klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie festgestellt. Wenn klinisch indiziert, sollte ein großes Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt werden. Beim Auftreten von Grad-3- oder -4-Abnormalitäten oder bei Fieber oder einer Infektion sollte beides häufiger überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforation

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

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

Crizotinib sollte abgesetzt werden, wenn Patienten eine gastrointestinale Perforation entwickeln. Die Patienten sollten über die ersten Anzeichen einer gastrointestinalen

Perforation informiert und darauf hingewiesen werden, in solchen Fällen rasch einen Arzt zu konsultieren.

Auswirkungen auf die Nieren

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

Nierenfunktionsstörung

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

Wirkungen auf das Sehvermögen

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

Bei Patienten mit neu auftretenden schweren Sehbehinderungen (bestkorrigierte Sehschärfe von weniger als 6/60 bei einem oder beiden Augen) sollte die Crizotinib-Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Es sollte eine ophthalmologische Abklärung bestehend aus bestkorrigierter Sehschärfe, Netzhautfotografien, Gesichtsfeldern, optischer Kohärenztomographie (OCT) und anderer Beurteilungsmethoden, die beim Neuaufreten schwerer Sehbehinderungen indiziert sind, durchgeführt werden. Für die Einschätzung der Risiken der Fortsetzung der Crizotinib-Therapie bei Patienten mit schweren Sehbehinderungen liegen unzureichende Informationen vor. Die Entscheidung, die Crizotinib-Therapie fortzusetzen, sollte sich am Nutzen für den Patienten orientieren.

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

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

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung einer oralen 150-mg-Einzeldosis Crizotinib mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der systemischen Crizotinib-Exposition, wobei die Werte für die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich (AUC_{inf}) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) für Crizotinib etwa das 3,2-Fache bzw. 1,4-Fache der Werte betrug, die bei alleiniger Gabe von Crizotinib beobachtet werden.

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

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen verringern können

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

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

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

Die Löslichkeit von Crizotinib in Wasser ist pH-abhängig, wobei ein niedriger (saurer)

pH-Wert zu einer höheren Löslichkeit führt. Die Gabe einer 250-mg-Einzeldosis Crizotinib im Anschluss an eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Esomeprazol einmal täglich führte zu einem etwa 10%igen Abfall der Crizotinib-Gesamtexposition (AUC_{inf}) und zu keiner Veränderung der Spitzenexposition (C_{max}); das Ausmaß der Änderung der Gesamtexposition war klinisch nicht bedeutsam. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Crizotinib mit Substanzen, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen (wie z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blocker oder Antazida), keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Crizotinib verändert werden können

Im Anschluss an eine 28-tägige zweimal tägliche Gabe von 250 mg Crizotinib an Tumorpatienten betrug die AUC für orales Midazolam im Vergleich zur alleinigen Anwendung das 3,7-Fache, was darauf schließen lässt, dass Crizotinib ein mäßiger CYP3A-Inhibitor ist. Die gleichzeitige Gabe von Crizotinib mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite, wozu unter anderem Alfentanil, Cisaprid, Ciclosporin, Ergot-Derivate, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus gehören, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen.

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

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

In-vitro-Studien zeigten, dass Crizotinib ein schwacher Inhibitor der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 und UGT2B7 ist. Deswegen besteht die Möglichkeit, dass Crizotinib die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln erhöht, die vorwiegend von UGT1A1 (z. B. Raltegravir, Irinotecan) oder UGT2B7 (z. B. Morphin, Naloxon) metabolisiert werden.

Basierend auf einer *In-vitro*-Studie kann davon ausgegangen werden, dass Crizotinib intestinales P-gp hemmt. Deshalb kann die Anwendung von Crizotinib zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pra-

vastatin), deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Es wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

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

Schwangerschaft

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

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

über das potenzielle Risiko für den Fetus unterrichtet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Daten der XALKORI-Exposition von 1.669 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an 2 randomisierten Phase-3-Studien (Studien 1007 und 1014) und 2 einarmigen Studien (Studien 1001 und 1005) teilnahmen, sowie 53 Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die an der einarmigen Studie 1001 teilnahmen, insgesamt also 1.722 Patienten (siehe Abschnitt 5.1). Diese Patienten erhielten eine kontinuierliche orale Initialdosis von 250 mg zweimal täglich. In der Studie 1014 betrug die mediane Behandlungsdauer bei Patienten im Crizotinib-Arm ($n = 171$) 47 Wochen; die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten, die aus dem Chemotherapie-Arm zu Crizotinib wechselten ($n = 109$), 23 Wochen. In der Studie 1007 betrug die mediane Behandlungsdauer bei Patienten im Crizotinib-Arm ($n = 172$) 48 Wochen. Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC in den Studien 1001 ($n = 154$) und 1005 ($n = 1.063$) betrug die mediane Behandlungsdauer 57 bzw. 45 Wochen. Für die Patienten mit ROS1-positivem NSCLC in Studie 1001 ($n = 53$) betrug die mediane Behandlungsdauer 101 Wochen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei 1.722 Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC waren Hepatotoxizität, ILD/Pneumonitis, Neutropenie und QT-Intervallverlängerung (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC waren Sehstörungen, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Ödeme, Obstipation, Transaminasenerhö-



XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln

hung, Müdigkeit, verminderter Appetit, Schwindel und Neuropathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 werden Nebenwirkungen aufgelistet, die bei 1.722 Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC auftraten, die Crizotinib in 2 randomisierten Phase-3-Studien (1007 und 1014) und 2 einarmigen klinischen Studien (1001 und 1005) erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

Die in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien geordnet, wobei die Häufigkeitskategorien entsprechend der folgenden Konvention definiert sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität mit tödlichem Ausgang trat bei 0,1% der 1.722 Patienten auf, die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden. Ein gleichzeitiger Anstieg von ALT und/ oder AST > 3 x ULN und Gesamtbilirubin > 2 x ULN ohne signifikante Erhöhung der alkalischen Phosphatase (≤ 2 x ULN) wurde bei weniger als 1% der Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, beobachtet.

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

< 1% der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, beobachtet.

Transaminasenerhöhungen traten in der Regel innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate auf. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 1 oder 2 betrug in Studien mit Crizotinib bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC 23 Tage. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Transaminasenerhöhungen von Grad 3 oder 4 betrug 43 Tage.

Transaminasenerhöhungen der Grade 3 und 4 waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Arzneimittelgabe reversibel. In Studien mit Crizotinib bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC (n = 1.722) mussten bei 76 Patienten (4%) aufgrund der Transaminasenerhöhungen Dosisreduktionen vorgenommen werden. Bei 17 (1%) der Patienten war jedoch ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich.

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

Gastrointestinale Wirkungen

Übelkeit (57%), Diarrhö (54%), Erbrechen (51%) und Obstipation (43%) waren die am

häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen jeglicher Ursachen. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte bis mittelschwere Ereignisse. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen betrug 3 Tage. Die Häufigkeit dieser Ereignisse nahm nach 3 Wochen Behandlung ab. Unterstützend sollten Antiemetika verabreicht werden. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Diarrhö und Obstipation betrug 13 bzw. 17 Tage. Teil der unterstützenden Behandlung bei Diarrhö und Obstipation sollte die Gabe der üblichen Antidiarrhoika bzw. Laxanzien sein.

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

QT-Intervall-Verlängerung

In Studien bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde ein QTcF (korrigiertes QT mittels Fridericia-Methode) ≥ 500 ms bei 34 (2,1%) von 1.619 Patienten mit mindestens 1 EKG-Ableitung nach der Baseline aufgezeichnet, und eine maximale Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert des QTcF ≥ 60 ms wurde bei 79 (5,0%) von 1.585 Patienten mit 1 EKG-Ableitung bei der Baseline und mindestens

Tabelle 3: In klinischen Studien mit Crizotinib (n = 1.722) berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^a (22 %) Anämie ^b (15 %) Leukopenie ^c (15 %)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit (30 %)	Hypophosphatämie (6 %)	
Erkrankungen des Nervensystems	Neuropathie ^d (25 %) Dysgeusie (21 %)		
Augenerkrankungen	Sehstörungen ^e (63 %)		
Herzkrankungen	Schwindel ^f (26 %) Bradykardie ^g (13 %)	Herzinsuffizienz ^h (1 %) Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (4 %) Synkope (3 %)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Interstitielle Lungenerkrankung ⁱ (3 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen (51 %) Diarrhö (54 %) Übelkeit (57 %) Obstipation (43 %) Abdominalschmerz ^j (21 %)	Ösophagitis ^k (2 %) Dyspepsie (8 %)	Gastrointestinale Perforation ^l (< 1 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenerhöhung ^m (32 %)	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (7 %)	Leberversagen (< 1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag (13 %)		

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenzyste ^a (3 %) Kreatinin im Blut erhöht ^a (8 %)	Akutes Nierenversagen (< 1 %) Nierenversagen (< 1 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem ^p (47 %) Müdigkeit (30 %)		
Untersuchungen		Testosteronspiegel im Blut vermindert ^q (2 %)	

Bezeichnungen von Nebenwirkungen, die sich auf dasselbe medizinische Konzept oder dieselbe Erkrankung beziehen, wurden in Tabelle 3 unter einer Bezeichnung zusammengefasst. Bis zum Datenschnitt tatsächlich in der Studie verwendete Bezeichnungen, die unter der betreffenden Nebenwirkung zusammengefasst wurden, sind im Folgenden in Klammern angegeben.

- a. Neutropenie (febrile Neutropenie, Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt)
- b. Anämie (Anämie, Hämoglobin erniedrigt, hypochrome Anämie)
- c. Leukopenie (Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt)
- d. Neuropathie (Brennen, Dysästhesie, Ameisenlaufen, Gangstörung, Hyperästhesie, Hypoästhesie, erniedrigter Muskeltonus, motorische Funktionsstörung, Muskelatrophie, Muskelschwäche, Neuralgie, Neuritis, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Peroneuslähmung, Polyneuropathie, Gefühlsstörung, brennendes Gefühl auf der Haut)
- e. Sehstörungen (Diplopie, Farbsäume, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, visuelles Leuchten, beeinträchtigt Sehen, visuelle Perseveration, Glaskörpertrübungen)
- f. Schwindel (Gleichgewichtsstörung, Schwindel, orthostatischer Schwindel, Präsynkope)
- g. Bradykardie (Bradykardie, Herzfrequenz erniedrigt, Sinusbradykardie)
- h. Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion verringert, linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenödem). Im Rahmen von klinischen Studien (n = 1.722) hatten 19 (1,1 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine Herzinsuffizienz jeglichen Grades, 8 (0,5 %) Patienten hatten Grad 3 oder 4 und 3 (0,2 %) Patienten einen tödlichen Verlauf.
- i. Interstitielle Lungenerkrankung (akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Alveolitis, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis)
- j. Abdominalschmerz (abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, abdominaler Druckschmerz)
- k. Ösophagitis (Ösophagitis, ösophageale Ulkuskrankheit)
- l. Gastrointestinale Perforation (gastrointestinale Perforation, Darmperforation, Dickdarmperforation)
- m. Transaminasenerhöhung (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstest anomal, Transaminasenerhöhung)
- n. Nierenzyste (Nierenabszess, Nierenzyste, Nierenzystenblutung, Nierenzysteninfektion)
- o. Kreatinin im Blut erhöht (Kreatinin im Blut erhöht, Kreatinin-Clearance der Nieren vermindert)
- p. Ödem (Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokale Schwellung, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem)
- q. Testosteronspiegel im Blut vermindert (Testosteronspiegel im Blut vermindert, Hypogonadismus, sekundärer Hypogonadismus)

1 EKG-Ableitung nach der Baseline beobachtet. Bei 27 (1,6 %) von 1.722 Patienten wurde im Elektrokardiogramm eine Grad 3 oder 4 QT-Verlängerung jeglicher Ursachen festgestellt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2).

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

des Zyklus 2 auftrat. Alle oberen Grenzen des 90%-KI für die mittlere Veränderung (LS) im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF lagen an allen Zeitpunkten an Tag 1 des Zyklus 2 bei < 20 ms.

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

Bradykardie

In Studien mit Crizotinib bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurden bei

219 (13 %) von 1.722 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, Bradykardien jeglicher Ursachen festgestellt. Die meisten Ereignisse verliefen mild. Insgesamt 259 (16 %) von 1.666 Patienten mit mindestens 1 Messung der Vitalzeichen nach der Baseline hatten eine Herzfrequenz < 50 bpm.

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

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, auftreten. In Studien bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC (n = 1.722) hatten 50 (3 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine ILD jeglicher Ursache jeglichen Grades, einschließlich 18 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 8 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Gemäß der Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee, IRC*) der Patienten mit ALK-positivem NSCLC (n = 1.669) hatten 20 (1,2 %) Patienten eine ILD/ Pneumonitis, einschließlich 10 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen von ILD/ Pneumonitis sollten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wirkungen auf das Sehvermögen

In klinischen Studien von Crizotinib bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.722) wurden bei 4 Patienten (0,2 %) Gesichtsfelddefekte 4. Grades mit Verlust des Sehvermögens berichtet. Optikusatrophie und Erkrankungen des Sehnervs wurden als mögliche Gründe für den Verlust des Sehvermögens genannt (siehe Abschnitt 4.4).

Sehstörungen jeglicher Ursachen und jeglicher Grade, zumeist visuelle Beeinträchtigungen, Photopsie, verschwommenes Sehen und Glaskörpertrübungen, berichteten 1.084 (63 %) von 1.722 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Von den 1.084 Patienten mit Sehstörungen hatten 95 % Ereignisse, die mild verliefen. Bei 7 (0,4 %) Patienten war eine vorübergehende Therapieunterbrechung notwendig und bei 2 (0,1 %) Patienten war aufgrund von Sehstörungen eine Dosisreduktion erforderlich. Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung aufgrund von Sehstörungen war bei keinem der 1.722 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, erforderlich.

Basierend auf dem *Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK)* berichteten Patienten, die in Studie 1007 und



XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln

in Studie 1014 mit Crizotinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, eine höhere Inzidenz von Sehstörungen. Die Sehstörungen traten im Allgemeinen erstmalig in der 1. Woche der Anwendung des Arzneimittels auf. Die meisten Patienten im Crizotinib-Arm der randomisierten Phase-3-Studien 1007 und 1014 (> 50%) berichteten Sehstörungen, die gemäß VSAQ-ALK an 4 bis 7 Tagen pro Woche auftraten, bis zu 1 Minute andauerten und mild waren oder keine Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten hatten (0 bis 3 Punkte von maximal 10 Punkten).

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

Bei Patienten mit neu auftretendem Verlust des Sehvermögens 4. Grades sollte die Crizotinib-Therapie abgebrochen und eine ophthalmologische Abklärung durchgeführt werden. Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wirkungen auf das Nervensystem

Neuropathien jeglicher Ursachen, wie in Tabelle 3 definiert, berichteten 435 (25%) von 1.722 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden. Ebenfalls sehr häufig wurde in diesen Studien über Dysgeusie berichtet, deren Schwere hauptsächlich Grad 1 betrug.

Nierenzyste

Komplexe Nierenzysten jeglicher Ursachen wurden von 52 (3%) von 1.722 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, berichtet. Bei einigen Patienten wurde eine lokale zystische Invasion berichtet, die über die Niere hinausging. Bei Patienten mit Nierenzysten sollte eine regelmäßige Überwachung mit Bildgebung und Urinalysen erwogen werden.

Neutropenie und Leukopenie

In Studien bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrit-

tenen NSCLC (n = 1.722) wurde Neutropenie der Grade 3 oder 4 bei 212 (12%) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, beobachtet. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Neutropenien jeglichen Grades lag bei 89 Tagen. Bei 3% bzw. < 1% der Patienten war aufgrund der Neutropenie eine Dosisreduktion bzw. ein dauerhafter Therapieabbruch erforderlich. Bei weniger als 0,5% der Patienten wurde in den klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie berichtet.

In Studien bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.722) wurde bei 48 (3%) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, eine Leukopenie der Grade 3 oder 4 beobachtet. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Leukopenien jeglichen Grades betrug 85 Tage.

Bei < 0,5% der Patienten war aufgrund von Leukopenien eine Dosisreduktion erforderlich. Bei keinem der Patienten war ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Crizotinib aufgrund von Leukopenien erforderlich.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

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

Österreich

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) und des *Recepteur-d'Origine-Nantais* (RON)-RTK. In biochemischen Assays zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK, ROS1 und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten Assays. In Tumorzelllinien, die ALK-Fusionsereignisse (einschließlich *Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4* [EML4]-ALK und Nukleophosmin [NPM]-ALK), ROS1-Fusionsereignisse oder Amplifikationen des ALK- oder MET-Genlokus aufwiesen, zeigte Crizotinib eine wirksame und selektive Aktivität zur Wachstumshemmung und induzierte Apoptose. In Mäusen, die Tumoxenotransplantate trugen, welche ALK-Fusionsproteine exprimierten, zeigte Crizotinib eine antitumorale Wirksamkeit, einschließlich einer ausgeprägten zytoreduktiven Anti-Tumor-Aktivität. *In vivo* war die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren dosisabhängig und korrelierte mit der pharmakodynamischen Hemmung der Phosphorylierung von ALK-Fusionsproteinen (einschließlich EML4-ALK und NPM-ALK). Crizotinib zeigte außerdem eine ausgeprägte Antitumoraktivität in Maus-Xenotransplantat-Studien, in denen Tumoren aus einer Reihe von NIH-3T3-Zelllinien gebildet wurden, die wichtige ROS1-Fusionsproteine exprimierten, die in Tumoren beim Menschen nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von Crizotinib in Tumoren war dosisabhängig und korrelierte mit einer Hemmung der ROS1-Phosphorylierung *in vivo*.

Klinische Studien

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

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

Die Gesamtpopulation umfasste 343 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, das vor der Randomisierung mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) identifiziert worden war: 172 Patienten wurden in den Crizotinib-Arm randomisiert und 171 Patienten wurden in den Chemotherapie-Arm (Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin; bis zu 6 Behandlungszyklen) randomisiert. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Gesamtpopulation waren: 62% weiblich,

medianes Alter 53 Jahre, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-PS-Ausgangswert 0 oder 1 (95 %), 51 % weiß und 46 % asiatisch, 4 % aktuelle Raucher, 32 % ehemalige Raucher und 64 %, die nie geraucht haben. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: metastasierte Erkrankung bei 98 % der Patienten, histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 92 % der Patienten und Hirnmetastasen bei 27 % der Patienten.

Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes die Crizotinib-Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)-definierten Krankheitsprogression fortsetzen, wenn der Eindruck bestand, dass der Patient daraus weiterhin einen klinischen Nutzen bezog. 65 von 89 (73 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und 11 von 132 (8,3 %) Patienten, die die Chemotherapie erhielten, setzten die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort. Patienten, die im Rahmen der Randomisierung dem Chemotherapie-Arm zugeordnet worden waren, konnten beim Vorliegen einer nach RECIST definierten und durch die unabhängige radiologische Begutachtung (*Independent Radiology Review*, IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln. 120 (70 %) Patienten im Chemotherapie-Arm wurden anschließend mit Crizotinib behandelt.

Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) bestimmten progressionsfreien Überlebenszeit (*Progression-Free Survival*, PFS), dem primären Ziel der Studie. Die positive Auswirkung von Crizotinib auf das PFS zeigte sich in allen Subgruppen der Patienten, definiert anhand der Basischarakteristika, wie Alter, Geschlecht, Rasse, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS sowie Vorliegen von Hirnmetastasen. Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten Phase-3-Studie 1014 sind in der Tabelle 4 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) sind in den Abbildungen 1 bzw. 2 auf Seite 9 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) lagen noch keine endgültigen Daten zum Gesamtüberleben (OS) vor.

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

Von den Patienten berichtete Symptome und die allgemeine Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und seines Lun-

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

Wirksamkeitsparameter	Crizotinib n = 172	Chemotherapie n = 171
Progressionsfreie Überlebenszeit (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Mediane PFS in Monaten (95%-KI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
HR (95%-KI) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
p-Wert ^c	< 0,0001	
Gesamtüberleben^d		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	44 (26 %)	46 (27 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	NE	NE
HR (95%-KI) ^b	0,82 (0,54; 1,26)	
p-Wert ^c	0,1804	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten ^d % (95%-KI)	83,5 (76,7; 88,5)	78,6 (71,3; 84,2)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 18 Monaten ^d % (95%-KI)	68,6 (59,5; 76,1)	67,3 (58,1; 74,9)
Objektive Ansprechrate (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung [IRR])		
Objektive Ansprechrate % (95%-KI)	74 % (67, 81)	45 % ^e (37, 53)
p-Wert ^f	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens		
Monate ^g (95%-KI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

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

- a. Das mediane PFS betrug 6,9 Monate (95%-KI: 6,6; 8,3) unter Pemetrexed/ Cisplatin (HR = 0,49; p-Wert < 0,0001 für Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed/ Cisplatin) und 7,0 Monate (95%-KI: 5,9; 8,3) unter Pemetrexed/ Carboplatin (HR = 0,45; p-Wert < 0,0001 für Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed/ Carboplatin).
- b. Basierend auf stratifizierter Analyse mittels proportionaler Hazardregression nach Cox.
- c. Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test (einseitig).
- d. Gesamtüberleben-(OS)-Analyse wurde nicht hinsichtlich der potenziell verzerrenden Effekte des Therapiewechsels angepasst.
- e. Die objektive Ansprechrate (ORR) lag bei 47 % (95%-KI: 37, 58) unter Pemetrexed/ Cisplatin (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib) und 44 % (95%-KI: 32, 55) unter Pemetrexed/ Carboplatin (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib).
- f. Basierend auf dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test (zweiseitig).
- g. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.

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

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

Crizotinib trug zur Symptomverbesserung bei, indem es die Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verlängerte (Median 2,1 Monate im Vergleich zu 0,5 Monaten, HR = 0,59; 95%-KI:

0,45; 0,77; nach Hochberg adjustierter Log-rank zweiseitiger p-Wert = 0,0005).

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

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

Die Gesamtpopulation umfasste 347 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, das vor der Randomisierung mittels FISH identifiziert worden war: 173 Patienten wurden in den Crizotinib-Arm randomisiert und 174 Patienten wurden in den Chemotherapie-Arm (entweder Pemetrexed oder Docetaxel) randomisiert. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Gesamtpopulation waren: 56 % weiblich, medianes Alter 50 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 (39 %) oder 1 (52 %), 52 %



XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln

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

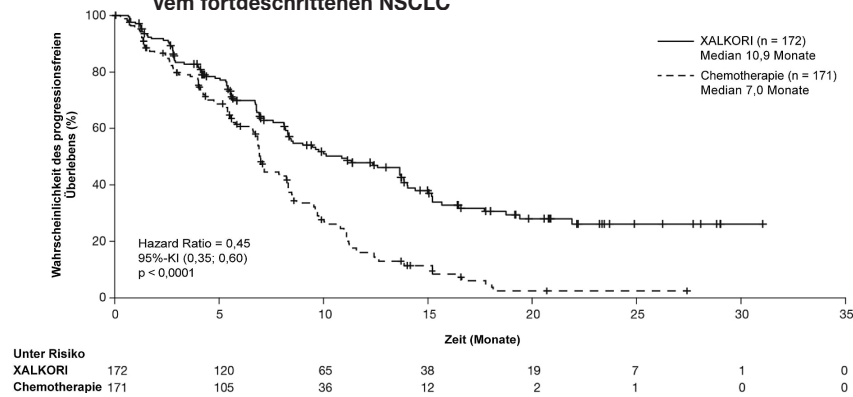
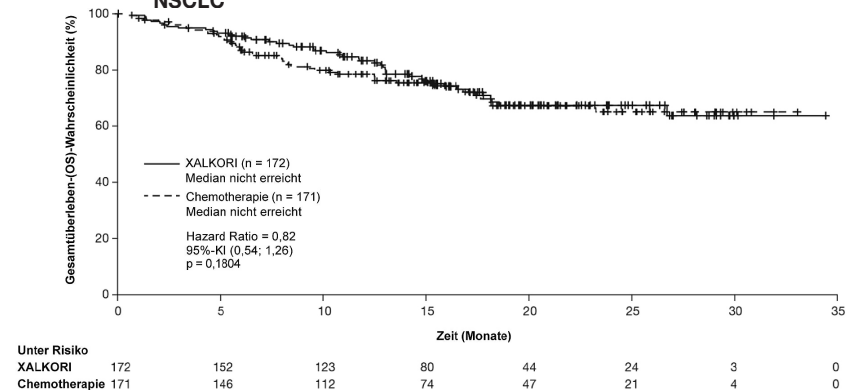


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben je Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1014 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC



weiß und 45 % asiatisch, 4 % aktuelle Raucher, 33 % ehemalige Raucher und 63 %, die nie geraucht haben, metastasierte Erkrankung bei 93 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 93 % der Patienten.

Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes die bisherige Behandlung auch nach dem Auftreten der RECIST-definierten Krankheitsprogression fortsetzen, wenn der Eindruck bestand, dass der Patient daraus einen klinischen Nutzen bezog. 58 von 84 (69 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und 17 von 119 (14 %) Patienten, die die Chemotherapie erhielten, setzten die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort. Patienten, die im Rahmen der Randomisierung dem Chemotherapie-Arm zugeordnet worden waren, konnten beim Vorliegen einer nach RECIST definierten und durch die unabhängige radiologische Begutachtung (IRR) bestätigten Krankheitsprogression auf Crizotinib wechseln.

Crizotinib führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR) bestimmten progressionsfreien Überlebenszeit (PFS), dem primären Ziel der Studie. Die positive Auswirkung von Crizotinib auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) zeigte sich in al-

len Subgruppen der Patienten, definiert anhand der Basischarakteristika, wie Alter, Geschlecht, Rasse, Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose, ECOG-PS, Vorliegen von Hirnmetastasen sowie vorausgegangene EGFR-TKI-Therapie.

Wirksamkeitsdaten aus der Studie 1007 sind in der Tabelle 5 auf Seite 10 zusammengefasst, die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) sind in den Abbildungen 3 bzw. 4 auf Seite 11 dargestellt.

52 Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, und 57 Patienten, die die Chemotherapie erhielten, wurden mit vorbehandelten oder nicht vorbehandelten asymptomatischen Hirnmetastasen in die randomisierte Phase-3-Studie 1007 eingeschlossen. Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (*Intracranial Disease Control Rate*, IC-DCR) nach 12 Wochen betrug bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, 65 % und bei Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, 46 %.

Von den Patienten berichtete Symptome und die allgemeine Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und seines Lungenkrebsmoduls (EORTC QLQ-LC13) bei der Basiserhebung (Tag 1 Zyklus 1) und an Tag 1 jedes nachfolgenden Therapiezyklus erfasst. Insgesamt 162 Patienten aus dem Crizotinib-Arm und 151 Patienten aus dem

Chemotherapie-Arm haben bei der Basiserhebung und bei mindestens einer weiteren Visite die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13 ausgefüllt.

Crizotinib trug zur Symptomverbesserung bei, indem es die Zeit bis zur Verschlechterung der von den Patienten berichteten Symptome Brustschmerzen, Dyspnoe oder Husten im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verlängerte (Median 4,5 Monate im Vergleich zu 1,4 Monaten) (HR 0,50; 95%-KI: 0,37; 0,66; nach Hochberg adjustierter zweiseitiger Log-rank p-Wert < 0,0001).

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

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

Einarmige Studien beim ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC

Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC wurde in 2 multinationalen, einarmigen Studien (Studien 1001 und 1005) untersucht. Von den in diese Studien eingeschlossenen Patienten hatten die unten beschriebenen Patienten eine vorausgegangene systemische Therapie gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in beiden Studien die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) gemäß der RECIST-Kriterien.

Insgesamt 149 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, einschließlich 125 Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse von PFS und ORR in die Studie 1001 eingeschlossen. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren: 50 % weiblich, medianes Alter 51 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 (32 %) oder 1 (55 %), 61 % weiß und 30 % asiatisch, weniger als 1 % waren aktuell Raucher, 27 % ehemalige Raucher, 72 %, die nie geraucht haben, Metastasen bei 94 % der Patienten und histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 98 % der Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 42 Wochen.

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

Wirksamkeitsparameter	Crizotinib n = 173	Chemotherapie n = 174
Progressionsfreie Überlebenszeit (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR))		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Art des Ereignisses, n (%)		
Progressive Erkrankung	84 (49 %)	119 (68 %)
Tod ohne objektive Progression	16 (9 %)	8 (5 %)
Mediane PFS in Monaten (95%-KI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95%-KI) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
p-Wert ^c	< 0,0001	
Gesamtüberleben^d		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95%-KI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95%-KI) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
p-Wert ^c	0,1145	
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten ^e % (95%-KI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Gesamtüberleben-(OS)-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr ^e % (95%-KI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Objektive Ansprechrate (basierend auf unabhängiger radiologischer Untersuchung (IRR))		
Objektive Ansprechrate % (95%-KI)	65 % (58; 72)	20 % ^f (14; 26)
p-Wert ^g	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens		
Median ^e , Monate (95%-KI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

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

- * PFS, objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens gemäß Datum des Datenschnitts 30. März 2012; OS gemäß Datum des Datenschnitts 31. August 2015.
- a. Die mediane PFS betrug 4,2 Monate (95%-KI: 2,8; 5,7) unter Pemetrexed (HR = 0,59; p-Wert = 0,0004 für Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed) und 2,6 Monate (95%-KI: 1,6; 4,0) unter Docetaxel (HR = 0,30; p-Wert < 0,0001 für Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel).
- b. Basierend auf stratifizierter Analyse mittels proportionaler Hazardregression nach Cox.
- c. Basierend auf dem stratifizierten Log-rank-Test (einseitig).
- d. Aktualisiert gemäß endgültiger Analyse des Gesamtüberlebens (OS). Endgültige Gesamtüberleben-(OS)-Analyse wurde nicht hinsichtlich der potenziell verzerrenden Effekte des Therapiewechsels angepasst. (154 [89 %] Patienten wurden anschließend mit Crizotinib behandelt.)
- e. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.
- f. Die objektiven Ansprechraten (ORR) lagen bei 29 % (95%-KI: 21; 39) unter Pemetrexed (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib) und 7 % (95%-KI: 2 %; 16 %) unter Docetaxel (p-Wert < 0,0001 im Vergleich zu Crizotinib).
- g. Basierend auf dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test (zweiseitig).

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

fortsetzen. 77 der 106 Patienten (73 %) setzten die Behandlung mit Crizotinib über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen nach objektiver Krankheitsprogression fort.

Die Wirksamkeitsdaten aus den Studien 1001 und 1005 sind in Tabelle 6 auf Seite 12 zusammengestellt.

ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC
Die Anwendung der Crizotinib-Monotherapie zur Behandlung des ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC wurde in der multizentrischen, multinationalen, einarmigen Studie 1001 untersucht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich insgesamt 53 Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC in der Studie, einschließlich 46 Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem fortgeschrittenen

NSCLC und einer begrenzten Anzahl von Patienten (n = 7) ohne vorhergehende systemische Therapie. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß den RECIST-Kriterien. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Tumorsprechen (TTR), die Dauer des Ansprechens (DR), die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Patienten erhielten zweimal täglich 250 mg Crizotinib peroral.

Die demographischen Charakteristika waren: 57 % weiblich, medianes Alter 55 Jahre, ECOG-PS-Ausgangswert 0 oder 1 (98 %) oder 2 (2 %), 57 % Weiße und 40 % Asiaten, 25 % ehemalige Raucher und 75 %, die nie geraucht haben. Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren: Metastasen bei 91 % der Patienten, histologische Klassifizierung des Tumors als Adenokarzinom bei 96 %, 13 % ohne vorhergehende systemische Therapie einer metastasierenden Erkrankung.

In Studie 1001 mussten die Patienten vor der Aufnahme in die klinische Studie ein ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC aufweisen. Bei den meisten Patienten wurde das ROS1-positive NSCLC mittels FISH nachgewiesen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 101 Wochen. Es gab 5 Patienten mit vollständigem Ansprechen und 32 mit teilweisem Ansprechen bei einer ORR von 70 % (95%-KI: 56 %, 82 %). Die mediane DR wurde nicht erreicht (95%-KI: 15,2 Monate, NE). 51 % des objektiven Tumorsprechens wurden in den ersten 8 Wochen der Behandlung erreicht. Die mediane PFS zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 19,3 Monate (95%-KI: 14,8, NE). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen noch keine finalen Daten zum Gesamtüberleben vor.

Die Wirksamkeitsdaten der Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC aus Studie 1001 sind in Tabelle 7 auf Seite 12 zusammengestellt.

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

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

Aus der Studie 1005 liegen Informationen von 45 Patienten mit einem vorbehandelten Nicht-Adenokarzinom-NSCLC vor (einschließlich 22 Patienten mit Plattenepithelkarzinom), die bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden konnten. Bei 20 von 45 Patienten mit Nicht-Adenokarzinom-NSCLC und bei 9 von 22 Patienten mit Plattenepithelkarzinom-NSCLC wurde ein partielles Ansprechen beobachtet, woraus



XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln

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

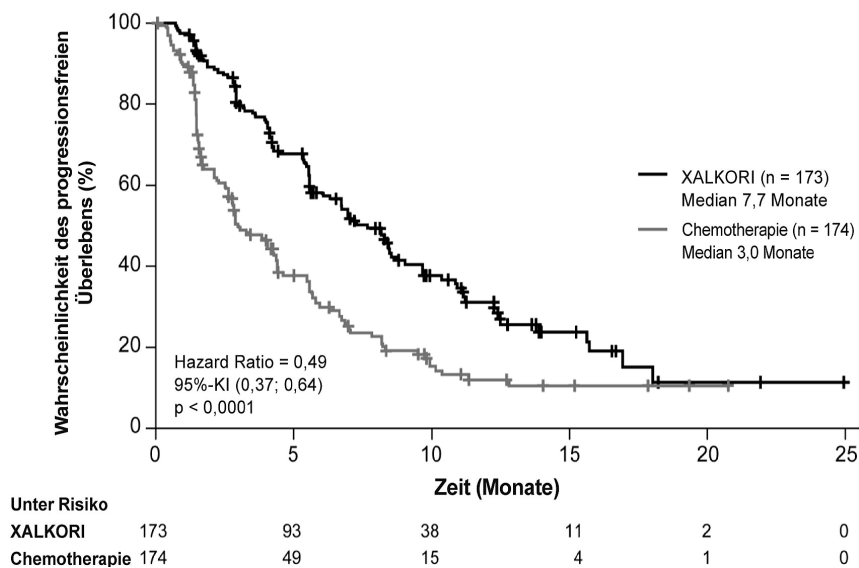
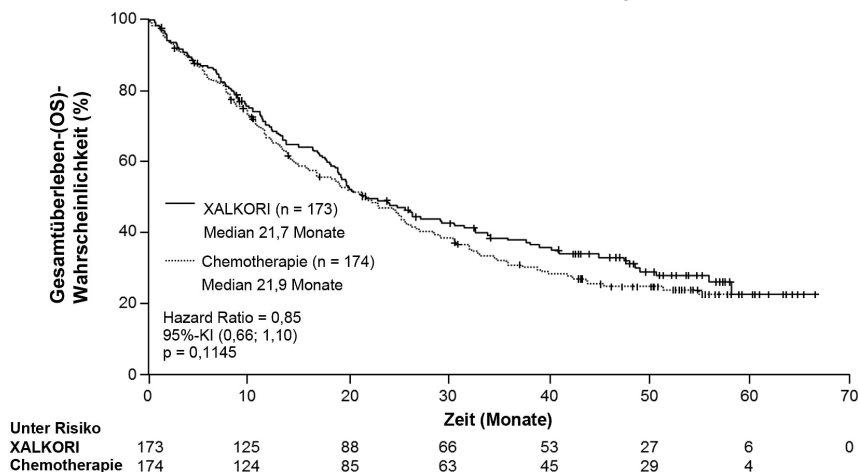


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben je Behandlungsarm in der randomisierten Phase-3-Studie 1007 (Gesamtpopulation) bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC



sich objektive Ansprechraten (ORR) von 44 % bzw. 41 % ergeben, die niedriger als die in Studie 1005 (54 %) berichtete objektive Ansprechraten (ORR) für alle Patienten sind.

Erneute Behandlung mit Crizotinib

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

Ältere Patienten

Von 171 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die in der randomisierten Phase-3-Studie 1014 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 22 (13 %) 65 Jahre oder älter, und von den 109 ALK-positiven Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, nachdem sie vom Chemotherapie-Arm zu Crizotinib gewechselt hatten, waren 26 (24 %) 65 Jahre oder älter. Von 172 ALK-positiven Patienten, die in der randomisierten Pha-

se-3-Studie 1007 mit Crizotinib behandelt wurden, waren 27 (16 %) 65 Jahre oder älter. Von 154 bzw. 1.063 Patienten mit ALK-positivem NSCLC in den einarmigen Studien 1001 bzw. 1005 waren 22 (14 %) bzw. 173 (16 %) 65 Jahre oder älter. Bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten < 65 Jahre und bei Patienten ≥ 65 Jahre prinzipiell ähnlich. Eine Ausnahme stellen dabei Ödeme und Obstipation da, die in der Studie 1014 bei mit Crizotinib behandelten Patienten ≥ 65 Jahre häufiger auftraten (Unterschied ≥ 15 %). Keiner der Patienten im Crizotinib-Arm der randomisierten Phase-3-Studien 1007 und 1014 sowie in der einarmigen Studie 1005 war > 85 Jahre. Von den 154 Patienten in der einarmigen Studie 1001 war ein ALK-positiver Patient > 85 Jahre (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2). Von den 53 Patienten mit ROS1-positivem NSCLC in der einarmigen Studie 1001 waren 15 (28 %) 65 Jahre

oder älter. Kein ROS1-positiver Patient in Studie 1001 war > 85 Jahre.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für XALKORI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von NSCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Bei Gabe einer oralen Einzeldosis von 250 mg an gesunde Probanden wurden die Crizotinib-AUC_{inf} und -C_{max} durch eine fettreiche Mahlzeit um etwa 14 % verringert. Crizotinib kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Nach der intravenösen Anwendung einer 50-mg-Dosis betrug das mittlere geometrische Verteilungsvolumen (V_{ss}) von Crizotinib 1.772 l, was auf eine umfangreiche Verteilung aus dem Plasma ins Gewebe hinweist.

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

Biotransformation

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

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

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

Tabelle 6: Wirksamkeitsdaten aus den Studien 1001 und 1005 für ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC

Wirksamkeitsparameter	Studie 1001	Studie 1005
	n = 125 ^a	n = 765 ^a
Objektive Ansprechrate ^b [% (95%-KI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Zeit bis zum Tumoransprechen [Median (Spanne)] Wochen	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Dauer des Ansprechens ^c [Median (95%-KI)] Wochen	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Progressionsfreie Überlebenszeit ^c [Median (95%-KI)] Monate	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^d
	n = 154 ^e	n = 905 ^e
Anzahl der Todesfälle, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Gesamtüberleben ^c [Median (95%-KI)] Monate	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

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

Tabelle 7: Wirksamkeitsdaten aus Studie 1001 für ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC

Wirksamkeitsparameter	Studie 1001 n = 53 ^a
Objektive Ansprechrate [% (95%-KI)]	70 (56, 82)
Zeit bis zum Tumoransprechen [Median (Spanne)] Wochen	8 (4, 32)
Dauer des Ansprechens ^b [Median (95%-KI)] Wochen	NE (15,2, NE)
Progressionsfreie Überlebenszeit ^b [Median (95%-KI)] Monate	19,3 (14,8, NE)

- Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten; NE = nicht erreicht.
a. Gemäß Daten des Datenschnitts 30. November 2014.
b. Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzter Wert.

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

Elimination

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate für Transporter sind

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

In vitro ist Crizotinib ein OCT1- und OCT2-Inhibitor. Crizotinib hat daher möglicherweise das Potenzial, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arz-

neimitteln zu erhöhen, die OCT1- oder OCT2-Substrate sind (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro hemmte Crizotinib in klinisch relevanten Dosen nicht die humanen hepatischen Aufnahmetransporter-Proteine organisches Anionen-Transport-Polypeptid (OATP)1B1 oder OATP1B3 oder die renalen Aufnahmetransporter-Proteine organischer Anionentransporter (OAT)1 oder OAT3. Das Auftreten von klinischen Arzneimittelwechselwirkungen durch die Crizotinib-vermittelte hepatische oder renale Aufnahmehemmung von Arzneimitteln, die Substrate für diese Transporter sind, ist daher unwahrscheinlich.

Wirkung auf andere Transportproteine

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

Pharmakokinetik besonderer Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Da Crizotinib überwiegend in der Leber metabolisiert wird, führt eine Einschränkung der Leberfunktion wahrscheinlich zu erhöhten Crizotinib-Plasmakonzentrationen. Jedoch wurde Crizotinib nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Die durchgeführten klinischen Studien schlossen Patienten mit AST oder ALT > 2,5 × ULN aus bzw., falls verursacht

durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung, > 5,0 × ULN oder mit Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN (siehe Abschnitt 4.2). Die Analyse der Populationspharmakokinetik unter Verwendung der Daten aus diesen Studien zeigte, dass die zu Studienbeginn bestimmten Gesamtbilirubin- oder AST-Blutspiegel keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Crizotinib hatten.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leichter (60 ≤ CL_{cr} < 90 ml/min) und mäßiger (30 ≤ CL_{cr} < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung wurden in die einarmigen Studien 1001 und 1005 eingeschlossen. Es wurde der Einfluss der Nierenfunktion, gemessen als CL_{cr} zu Studienbeginn, auf die beobachteten minimalen Crizotinibkonzentrationen im Steady State (C_{trough, ss}) bewertet. In Studie 1001 waren bei Patienten mit leichter (n = 35) bzw. mäßiger (n = 8) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der C_{trough, ss} von Crizotinib im Plasma um 5,1 % bzw. 11 % höher als die von Patienten mit normaler Nierenfunktion. In Studie 1005 waren bei Gruppen mit leichter (n = 191) bzw. mäßiger (n = 65) Nierenfunktionsstörung die bereinigten geometrischen Mittelwerte der C_{trough, ss} von Crizotinib im Plasma um 9,1 % bzw. 15 % höher als die von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Des Weiteren zeigte die Analyse der Populationspharmakokinetik unter Verwendung der Daten aus den Studien 1001, 1005 und 1007, dass die CL_{cr} keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib hatte. Aufgrund des geringen Ausmaßes der Steigerung der Crizotinib-Exposition (5 % bis 15 %) wird keine Anpassung der Initialdosis für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung empfohlen.

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

Alter

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

Körpergewicht und Geschlecht

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien 1001, 1005 und 1007 gab es keinen klinisch bedeutsamen Einfluss von Körpergewicht oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

Ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien 1001, 1005 und 1007 war die berechnete AUC (95%-KI) im Steady State bei Patienten asiatischer Abstammung (n = 523)



23% bis 37% höher als bei Patienten nichtasiatischer Abstammung (n = 691).

In Studien bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.669) wurden die folgenden Nebenwirkungen mit einer absoluten Differenz von $\geq 10\%$ bei Patienten mit asiatischer Abstammung (n = 753) im Vergleich zu Patienten nichtasiatischer Abstammung (n = 916) berichtet: Transaminasenerhöhung, verminderter Appetit, Neutropenie und Leukopenie. Es wurden keine Nebenwirkungen mit einer absoluten Differenz von $\geq 15\%$ berichtet.

Ältere Patienten

In dieser Patientensubgruppe stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Basierend auf den Analysen zur Populationspharmakokinetik der Daten aus den Studien 1001, 1005 und 1007 hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizotinib.

Kardiale Elektrophysiologie

Das Potenzial von Crizotinib zur Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit entweder ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC bestimmt, die zweimal täglich 250 mg Crizotinib erhielten. Nach einer Einzeldosis und im *Steady State* wurden nacheinander 3 EKGs aufgenommen, um die Wirkung von Crizotinib auf das QT-Intervall zu untersuchen. Bei 34 von 1.619 Patienten (2,1%) mit mindestens 1 EKG-Ableitung nach der Baseline fand sich ein QTcF ≥ 500 ms, und 79 von 1.585 Patienten (5,0%) mit 1 EKG-Ableitung an der Baseline und mindestens 1 EKG-Ableitung nach der Baseline hatten im Vergleich zum Ausgangswert für QTcF einen Anstieg ≥ 60 ms in der automatisch und maschinell erfassten EKG-Beurteilung (siehe Abschnitt 4.4).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten und Hunden zur Toxizität bei wiederholter Gabe über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten betrafen die hauptsächlichsten Wirkungen auf Zielorgane

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

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

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Crizotinib durchgeführt.

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

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

Eine verminderte Verknöcherung der wachsenden langen Röhrenknochen wurde bei nicht-adulten Ratten beobachtet, die über 28 Tage eine Dosis von 150 mg/kg/Tag er-

hielten (etwa das 3,3-Fache der humanen klinischen Exposition basierend auf der AUC). Andere Toxizitäten, die für pädiatrische Patienten potenziell bedenklich sein könnten, wurden an juvenilen Tieren nicht untersucht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

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

Kapselhülle

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

Drucktinte

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jeder Umkarton enthält 60 Hartkapseln.

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

Jeder Umkarton enthält 60 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

XALKORI 250 mg Hartkapseln
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

XALKORI 200 mg, XALKORI 250 mg: Blisterpackung mit 60 Hartkapseln [N 2](#)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

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

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt