

1. LÆGEMIDLETS NAVN

XALKORI 200 mg hårde kapsler

XALKORI 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

XALKORI 200 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 200 mg crizotinib.

XALKORI 250 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 250 mg crizotinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

XALKORI 200 mg hårde kapsler

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

XALKORI 250 mg hårde kapsler

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

XALKORI som monoterapi er indiceret til:

- 1. linje-behandling af voksne med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)
- Behandling af voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)
- Behandling af voksne med ROS1-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)
- Behandling af pædiatriske patienter (i alderen ≥ 6 til < 18 år) med recidiverende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase-positivt (ALK-positivt) storcellet lymfom (ALCL)
- Behandling af pædiatriske patienter (i alderen ≥ 6 til < 18 år) med recidiverende eller refraktær anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) inoperabel inflammatorisk myofibroblasttumor (IMT)

4.2 Dosering og administration

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

ALK- og ROS1-analyse

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

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

Dosering

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

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

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

Den anbefalede dosis af crizotinib til pædiatriske patienter med ALCL eller IMT er 280 mg/m² oralt to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den anbefalede startdosisplan for crizotinib til pædiatriske patienter baseret på legemsoverfladeareal (BSA) er angivet i skema 1. Hvis det er nødvendigt, kan den ønskede dosis opnås ved at kombinere crizotinib-kapsler af forskellige styrker. Det skal konstateres, at den pædiatriske patient er i stand til at synke kapslerne hele inden ordination af crizotinib. En voksen skal føre tilsyn ved administration af crizotinib til en pædiatrisk patient.

Skema 1 viser dosering af crizotinib til pædiatriske patienter, som er i stand til at synke kapslerne hele.

Skema 1. Pædiatriske patienter: Startdosis af crizotinib

Legemsoverfladeareal (BSA)*	Dosis (to gange dagligt)	Samlet daglig dosis
0,60 – 0,80 m ²	200 mg (1 × 200 mg kapsel)	400 mg
0,81 – 1,16 m ²	250 mg (1 × 250 mg kapsel)	500 mg
1,17 – 1,51 m ²	400 mg (2 × 200 mg kapsel)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1 × 200 mg kapsel + 1 × 250 mg kapsel)	900 mg
≥ 1,70 m ²	500 mg (2 × 250 mg kapsel)	1.000 mg

* Den anbefalede dosis til patienter med et BSA under 0,60 m² er ikke blevet fastlagt.

Dosisjustering

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

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

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

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

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

Skema 2. Voksne patienter: XALKORI dosisjustering – hæmatologisk toksicitet^{a,b}

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

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

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

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

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

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

Skema 3. Voksne patienter: XALKORI dosisjustering – non-hæmatologisk toksicitet

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

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

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

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

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

^d. Se pkt. 4.4 og 4.8.

^e. Hjertefrekvens under 60 slag pr. minut.

^f. Permanent seponering ved genopblussen.

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

Hvis en dosisreduktion er nødvendig hos en patient, der behandles med den anbefalede startdosis, skal XALKORI-dosis reduceres som vist i skema 4.

Skema 4. Pædiatriske patienter: Anbefalede XALKORI-dosisreduktioner

Legemsoverfladeareal (BSA)	Første dosisreduktion		Anden dosisreduktion	
	Dosis	Samlet daglig dosis	Dosis	Samlet daglig dosis
0,60 – 0,80 m ²	250 mg én gang dagligt	250 mg	Seponer permanent	
0,81 – 1,16 m ²	200 mg to gange dagligt	400 mg	250 mg én gang dagligt	250 mg

1,17 – 1,51 m ²	250 mg to gange dagligt	500 mg	200 mg to gange dagligt	400 mg
≥ 1,52 m ²	400 mg to gange dagligt	800 mg	250 mg to gange dagligt	500 mg

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

Anbefalede dosisjusteringer ved hæmatologiske og non-hæmatologiske bivirkninger hos pædiatriske patienter med ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT er angivet henholdsvis i skema 5 og 6.

Skema 5. Pædiatriske patienter: XALKORI-dosisjustering ved hæmatologiske bivirkninger

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

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

b. Seponer permanent hos patienter, som ikke tolererer XALKORI efter 2 dosisreduktioner, medmindre andet er angivet i skema 4.

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

Skema 6. Pædiatriske patienter: XALKORI dosisjustering ved non-hæmatologiske bivirkninger

CTCAE ^a -grad	XALKORI-dosering
Grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigning med grad ≤ 1 total bilirubin	Hold pause indtil forbedring til grad ≤ 1, og genoptag herefter med næste lavere dosis.
Grad 2, 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigning med samtidig grad 2, 3 eller 4 total bilirubin-stigning (uden kolestase eller hæmolyse)	Seponer permanent.
Lægemiddelrelateret interstitiel lungesygdom/pneumonitis uanset grad	Seponer permanent.
Grad 3 QTc-forlængelse	Hold pause indtil forbedring til <i>baseline</i> eller til QTc under 481 ms, og genoptag herefter med næste lavere dosis.

CTCAE ^a -grad	XALKORI-dosering
Grad 4 QTc-forlængelse	Seponer permanent.
Grade 2, 3 bradykardi ^b Symptomatisk, kan være alvorlig og klinisk signifikant, medicinsk intervention er indiceret	Hold pause indtil forbedring til en hjerterefrekvens i hvile i overensstemmelse med patientens alder (baseret på 2,5-percentilen ifølge aldersspecifikke normer) som følger: 1 til < 2 år: 91 bpm eller derover 2 til 3 år: 82 bpm eller derover 4 til 5 år: 72 bpm eller derover 6 til 8 år: 64 bpm eller derover > 8 år: 60 bpm eller derover
Grad 4 bradykardi ^{b,c} Livstruende konsekvenser, akut intervention er indiceret	Seponer permanent, hvis der ikke samtidigt er blevet administreret lægemidler, der bidrager til bradykardi. Hvis der findes samtidigt administrerede lægemidler, der bidrager til bradykardi, og disse seponeres, eller deres dosis nedsættes, genoptages behandlingen med det andet dosisreduktionsniveau i skema 4 ^c efter forbedring til grad ≤ 1 eller til de kriterier for hjerterefrekvens, der er angivet for behandling af symptomatisk eller alvorlig, medicinsk signifikant bradykardi, med hyppig monitorering.
Grad 3 kvalme Utilstrækkeligt oralt indtag i mere end 3 dage, medicinsk intervention nødvendig	Grad 3 (på trods af maksimal medicinsk behandling): Hold pause indtil afhjælpning, og genoptag derefter ved næste lavere dosisniveau. ^d
Grad 3, 4 opkastning Flere end 6 episoder på 24 timer i mere end 3 dage, medicinsk intervention nødvendig, dvs. sondeernæring eller hospitalsindlæggelse; livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret	Grad 3 eller 4 (på trods af maksimal medicinsk behandling): Hold pause indtil afhjælpning, og genoptag derefter ved næste lavere dosisniveau. ^d
Grad 3, 4 diarré Stigning til 7 eller flere ekstra afføringer pr. dag i forhold til <i>baseline</i> , inkontinens, hospitalsindlæggelse indiceret; livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret	Grad 3 eller 4 (på trods af maksimal medicinsk behandling): Hold pause indtil afhjælpning, og genoptag derefter ved næste lavere dosisniveau. ^d
Øjenlidelse af grad 1 (lette symptomer), 2 (moderate symptomer, som påvirker evnen til at udføre alderssvarende daglige aktiviteter)	Grad 1 eller 2: Monitorér symptomer, og rapporter alle symptomer til en øjenspecialist. Overvej dosisreduktion ved grad 2 øjenlidelse.
Grad 3, 4 øjenlidelse (synstab, markant synsnedsættelse)	Grad 3 eller 4: Hold pause indtil udredning af svært synstab. Seponer permanent, hvis der ikke findes en anden årsag ved udredningen.

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

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

c. Seponer permanent ved genopblussen.

d. Seponer permanent hos patienter, som ikke tolererer crizotinib efter 2 dosisreduktioner, medmindre andet er angivet i skema 4.

Nedsat leverfunktion

Crizotinib metaboliseres i stort omfang i leveren. Crizotinib skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se skema 3 og 6 og pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

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

Justeringer hos pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT Justeringer hos pædiatriske patienter er baseret på det kliniske studie, der er gennemført med voksne patienter (se pkt. 5.2). Startdosis af crizotinib bør ikke justeres hos patienter med let nedsat leverfunktion (enten ASAT >ULN og total bilirubin $\leq$ ULN eller enhver ASAT og total bilirubin >ULN men $\leq 1,5 \times$ ULN), Den anbefalede startdosis af crizotinib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (enhver ASAT og total bilirubin > $1,5 \times$ ULN og $\leq 3 \times$ ULN) er den første dosisreduktion baseret på BSA som vist i skema 4. Den anbefalede startdosis af crizotinib hos patienter med svært nedsat leverfunktion (enhver ASAT og total bilirubin > $3 \times$ ULN) er den anden dosisreduktion baseret på BSA som vist i skema 4.

Nedsat nyrefunktion

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

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Crizotinibs sikkerhed og virkning er klarlagt hos pædiatriske patienter, som har recidiverende eller refraktær systemisk ALK-positiv ALCL og er i alderen 3 til < 18 år, eller som har inoperabel, recidiverende eller refraktær ALK-positiv IMT og er i alderen 2 til < 18 år. Der foreligger ingen data om sikkerhed og virkning af crizotinib-behandling hos pædiatriske patienter under 3 år med ALK-positiv ALCL eller hos pædiatriske patienter under 2 år med ALK-positiv IMT. Det skal konstateres, at den pædiatriske patient er i stand til at synke kapslerne hele inden ordination af crizotinib. Pædiatriske patienter (i alderen ≥ 6 til < 18 år), som kan synke crizotinib-kapslerne hele, kan behandles med crizotinib.

Administration

Kapslerne skal synkes hele med vand. Kapslerne må ikke knuses, opløses eller åbnes. De kan tages med eller uden mad. Grapefrugt og grapefrugtjuice bør undgås, da det kan øge plasmakoncentrationen af crizotinib. Perikon bør undgås, da det kan nedsætte plasmakoncentrationen af crizotinib (se pkt. 4.5).

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering af ALK- og ROS1-status

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

Levertoksicitet

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

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

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

Forlængelse af QT-intervallet

Der er set QTc-forlængelse i kliniske studier hos patienter, behandlet med crizotinib (se pkt. 4.8 og 5.2), hvilket kan medføre øget risiko for ventrikulær takyarytmier (fx *torsades de pointes*) eller pludselig død. Fordele og mulige risici ved crizotinib skal overvejes før behandlingen indledes hos

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

Bradykardi

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

Hjertesvigt

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

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

Neutropeni og leukopeni

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

Gastrointestinal perforation

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

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

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

Påvirkning af nyrerne

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

Nedsat nyrefunktion

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

Påvirkning af synet

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

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

Hos pædiatriske patienter med ALCL eller IMT skal der foretages en oftalmologisk undersøgelse ved *baseline* inden påbegyndelse af crizotinib. Det anbefales at gennemføre opfølgende oftalmologiske undersøgelser, inklusive en nethindeundersøgelse, senest 1 måned efter påbegyndelse af crizotinib, hver 3. måned herefter og ved alle nye synsrelaterede symptomer. Sundhedspersonalet skal informere patienten og dennes omsorgspersoner om symptomerne på okulær toksicitet og den potentielle risiko for synstab. Ved grad 2 synslidelser skal symptomerne monitoreres og indberettes til en øjenspecialist, og en dosisreduktion skal overvejes. Hold pause med crizotinib indtil udredning af enhver grad 3 eller 4 synslidelse, og seponer crizotinib permanent ved grad 3 eller 4 alvorligt synstab, medmindre der identificeres en anden årsag (se pkt. 4.2 skema 6).

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

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

Fotosensitivitet

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

Interaktioner med andre lægemidler

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

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

Interaktion med føde

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

Non-adenokarcinom histologi

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

Natrium

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

Pædiatrisk population

Gastrointestinal toksicitet

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Lægemidler, som kan øge plasmakoncentrationen af crizotinib

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

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

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

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

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

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af crizotinib

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

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

Samtidig administration af lægemidler, der øger gastrisk pH

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

Administration af en enkelt dosis på 250 mg crizotinib efter behandling med 40 mg esomeprazol en gang dagligt i 5 dage resulterede i et fald på ca. 10% i den samlede crizotinib-eksponering (AUC_{inf}) og ingen ændring i den maksimale eksponering (C_{max}). Ændringen i den samlede eksponering havde ingen klinisk betydning. Justering af startdosis er derfor ikke nødvendig, når crizotinib administreres sammen med lægemidler, der øger gastrisk pH (såsom syrepumpehæmmere, H2-blokkere eller antacida).

Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan påvirkes af crizotinib

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

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

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

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

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

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

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

Farmakodynamiske interaktioner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Kontraception hos kvinder og mænd

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

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

Skema over bivirkninger

Skema 7 viser bivirkninger, der er set hos 1.722 patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC, der fik crizotinib i både 2 randomiserede fase 3-studier (1007 og 1014) og 2 kliniske enkeltarmsstudier (1001 og 1005) (se pkt. 5.1).

De bivirkninger, der er anført i skema 7, er angivet efter systemorganklasse og følgende hyppigheder: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent (< 10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Under de enkelte hyppigheder er de alvorligste bivirkninger nævnt først.

Skema 7. Bivirkninger indberettet i kliniske crizotinibstudier (N=1.722)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^a (22%) Anæmi ^b (15%) Leukopeni ^c (15%)		
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit (30%)	Hypofosfatæmi (6%)	
Nervesystemet	Neuropati ^d (25%) Smagsforstyrrelser (21%)		
Øjne	Synsforstyrrelser ^e (63%)		
Hjerte	Svimmelhed ^f (26%) Bradykardi ^g (13%)	Hjertesvigt ^h (1%) Forlænget QT-interval (4%) Synkope (3%)	
Luftveje, thorax og mediastinum		Interstitiel lungesygdom ⁱ (3%)	
Mave-tarm-kanalen	Opkastning (51%) Diarré (54%) Kvalme (57%) Obstipation (43%) Abdominalsmerter ^j (21%)	Øsofagitis ^k (2%) Dyspepsi (8%)	Gastrointestinal perforation ^l (< 1%)
Lever og galdeveje	Forhøjede aminotransferaser ^m (32%)	Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (7%)	Leversvigt (< 1%)
Hud og subkutane væv	Udslæt (13%)		Fotosensitivitet (< 1%)
Nyrer og urinveje		Nyrecyste ⁿ (3%) Forhøjet blod-kreatinin ^o (8%)	Akut nyresvigt (<1%) Nyresvigt (< 1%)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødeme ^p (47%) Udtalt træthed (30%)		
Undersøgelser		Nedsat testosteron i blodet ^q (2%)	Forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet (< 1%)*

Bivirkningstermer, som repræsenterer det samme medicinske koncept eller den samme medicinske tilstand, blev grupperet og rapporteret som en enkelt bivirkning i skema 7. Termer, som faktisk blev rapporteret i studiet op til opgørelsesdatoen for data og som bidrager til den relevante bivirkning, er angivet i parentes som anført nedenfor.

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

- a) Neutropeni (febril neutropeni, neutropeni, nedsat neutrofilital).
- b) Anæmi (anæmi, nedsat hæmoglobin, hypokrom anæmi).
- c) Leukopeni (leukopeni, nedsat antal hvide blodlegemer).
- d) Neuropati (brændende fornemmelse, dysæstesi, ”myrekryb”, gangforstyrrelser, hyperæstesi, hypæstesi, hypotoni, motorisk dysfunktion, muskelatrofi, muskelsvaghed, neuralgi, neuritis, perifer neuropati, neurotoksicitet, paræstesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk-motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, parese fra perifere nerver, polyneuropati, føleforstyrrelser, brændende fornemmelse i huden).
- e) Synsforstyrrelser (diplopi, halo-syn, fotofobi, fotopsi, sløret syn, nedsat synsskarphed, visuel lysintensitet, nedsat syn, visuel perseveration, ”flyvende fluer”).
- f) Svimmelhed (balanceforstyrrelse, svimmelhed, postural svimmelhed, nærsynkope).
- g) Bradykardi (bradykardi, nedsat hjertefrekvens, sinus bradykardi).
- h) Hjertesvigt (hjertesvigt, kronisk venstresidig hjertheinsufficiens, nedsat uddrivningsfraktion, venstre ventrikelsvigt, lungeødem). I kliniske studier med patienter (n=1.722), som blev behandlet med crizotinib,

havde i alt 19 (1,1%) patienter hjertesvigt af enhver grad, 8 (0,5%) patienter havde grad 3 eller 4 hjertesvigt, og 3 (0,2%) patienter fik hjertesvigt med dødelig udgang.

- i) Interstitiel lungesygdom (akut respiratorisk distress-syndrom, alveolitis, interstitiel lungesygdom, pneumonitis)
- j) Abdominal smerter (abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, abdominal ømhed).
- k) Øsofagitis (øsofagitis, øsofageal ulcus).
- l) Gastrointestinal perforation, (gastrointestinal perforation, tarmperforation, perforation af tyktarmen).
- m) Stigning i aminotransferase (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet leverenzym, unormal leverfunktion, unormal leverfunktionstest, forhøjede aminotransferaser).
- n) Nyrecyste (nyreabscess, nyrecyste, blødning fra nyrecyste, infektion i nyrecyste).
- o) Forhøjet blod-kreatinin (forhøjet blod-kreatinin, nedsat kreatininclearance).
- p) Ødemer (ansigtsødemer, generaliserede ødemer, lokal hævelse, lokaliserede ødemer, perifere ødemer, periorbitale ødemer).
- q) Nedsat testosteron i blodet (nedsat testosteron i blodet, hypogonadisme, sekundær hypogonadisme).

Sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter

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

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

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

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

Crizotinibs sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL eller med ALK-positiv IMT svarede generelt til den, der allerede er fastlagt for voksne med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC, med visse variationer af hyppigheden. Grad 3 eller 4 bivirkninger

i form af neutropeni, leukopeni og diarré blev indberettet med højere hyppigheder (en forskel på $\geq 10\%$) hos pædiatriske patienter med enten ALK-positivt ALCL eller ALK-positiv IMT i forhold til voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC. Alder, komorbiditeter og underliggende sygdomme er forskellige i disse 2 populationer, hvilket kan forklare forskellene i hyppighederne.

De bivirkninger hos pædiatriske patienter med alle tumortyper, der er anført i skema 8, er angivet efter systemorganklasse og følgende hyppigheder: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Under de enkelte hyppigheder er de alvorligste bivirkninger nævnt først.

Skema 8. Bivirkninger indberettet for pædiatriske patienter (N=110)

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

Opgørelsesdato for data: 3. september 2019.

Bivirkningstermer, som repræsenterer det samme medicinske koncept eller den samme medicinske tilstand, blev grupperet og rapporteret som en enkelt bivirkning i skema 8. Termer, som faktisk blev rapporteret i studiet op til opgørelsesdatoen for data og som bidrager til den relevante bivirkning, er angivet i parentes som anført nedenfor.

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Levertoksicitet

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

Voksne patienter med NSCLC

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

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

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

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

Pædiatriske patienter

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

Påvirkning af mave-tarm-kanalen

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

Voksne patienter med NSCLC

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

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

Pædiatriske patienter

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

Forlængelse af QT-intervallet

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

Voksne patienter med NSCLC

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

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

Pædiatriske patienter

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

Bradykardi

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

Voksne patienter med NSCLC

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

Pædiatriske patienter

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

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

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

Voksne patienter med NSCLC

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

Pædiatriske patienter

I kliniske studier med crizotinib hos pædiatriske patienter med en række forskellige tumortyper blev ILD/pneumonitis indberettet hos 1 patient (1%); der var tale om grad 1 pneumonitis.

Påvirkning af øjne

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

Voksne patienter med NSCLC

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

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

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

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

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

Pædiatriske patienter

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

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

Påvirkning af nervesystemet

Voksne patienter med NSCLC

Neuropati af enhver årsag, som defineret i skema 7, blev set hos 435 (25%) af de 1.722 voksne patienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC, der blev behandlet med crizotinib. Smagsforstyrrelser blev også hyppigt indberettet i disse studier, og var primært sværhedsgrad 1.

Pædiatriske patienter

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

Nyrecyste

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

Voksne patienter med NSCLC

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

Pædiatriske patienter

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

Neutropeni og leukopeni

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

Voksne patienter med NSCLC

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

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

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

Pædiatriske patienter

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Kliniske studier

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

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

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

Patienterne kunne fortsætte crizotinibbehandlingen efter sygdomsprogression som defineret i *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), hvis patienten fortsat havde klinisk gavn af behandlingen, og det var i overensstemmelse med investigators skøn. 65 af 89 patienter (73%) i crizotinib-armen og 11 af 132 (8,3%) patienter i kemoterapi-armen, fortsatte med behandlingen i mindst 3 uger efter objektiv sygdomsprogression. De patienter, der var randomiseret til kemoterapi, kunne overgå til crizotinibbehandling efter sygdomsprogression som defineret i RECIST og bekræftet ved en uafhængig radiologisk gennemgang (*Independent Radiology Review* – IRR). 144 (84%) patienter i kemoterapi-armen fik efterfølgende crizotinibbehandling.

Crizotinib gav ifølge IRR-vurderingen en signifikant forlænget progressionsfri overlevelse (PFS), som var det primære studieendepunkt, sammenlignet med kemoterapi. Fordelen ved crizotinib med hensyn til PFS var konsistent på tværs af undergrupper, baseret på *baseline*-patientkarakteristika som alder, køn, race, rygestatus, tid siden diagnosticering, ECOG-performancestatus og tilstedeværelse af hjernemetastaser. Der var en numerisk forbedring i den samlede overlevelse (OS) hos patienter, der blev behandlet med crizotinib, selvom denne forbedring ikke var statistisk signifikant. Effektdata fra det randomiserede fase 3-studie 1014 er sammenfattet i skema 9, og Kaplan-Meier-kurverne for PFS og OS er vist i henholdsvis figur 1 og 2.

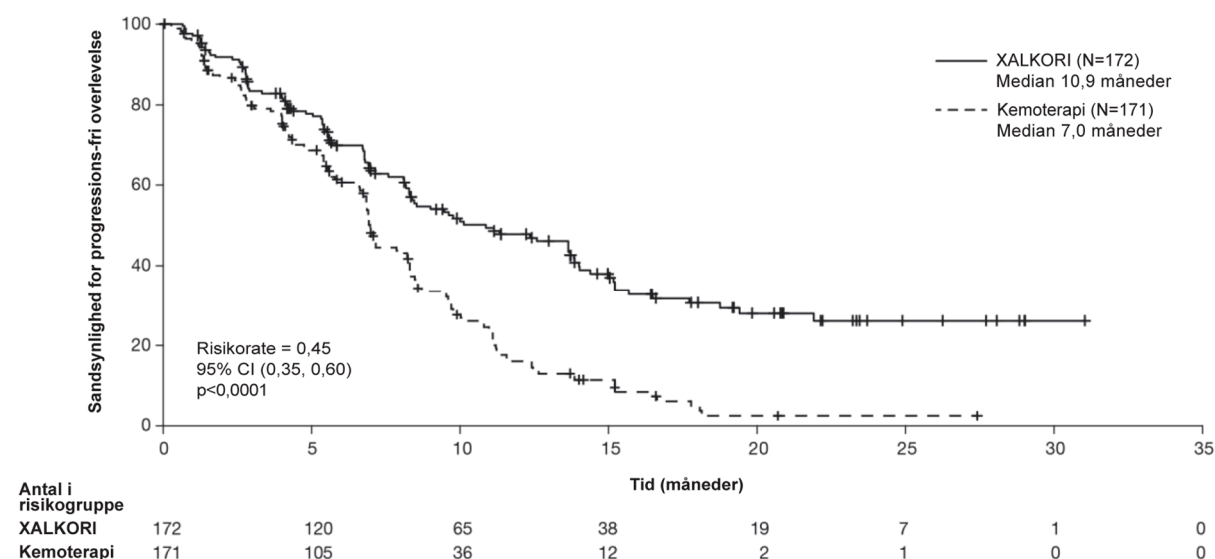
Skema 9. Effektdata fra det randomiserede fase3-studie 1014 (hele analysepopulationen) hos tidligere ubehandlede patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC*

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

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

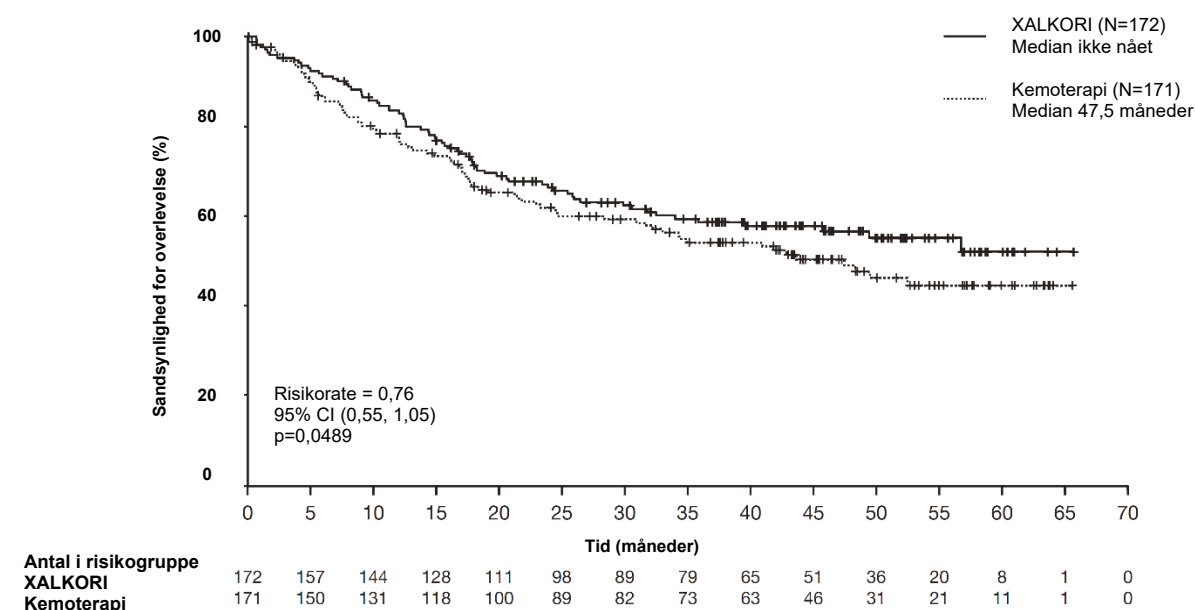
- * PFS, objektiv responsrate og responssvarighed er baseret på cutoff-dato 30. november 2013; OS er baseret på dato for sidste patients sidste besøg 30. november 2016 og er baseret på en median opfølgningstid på ca. 46 måneder.
- Mediantiden for PFS var 6,9 måneder (95% CI: 6,6-8,3) for pemetrexed/cisplatin (HR = 0,49; $p < 0,0001$ for crizotinib sammenlignet med pemetrexed/cisplatin) og 7,0 måneder (95% CI: 5,9-8,3) for pemetrexed/carboplatin (HR = 0,45; $p < 0,0001$ for crizotinib sammenlignet med pemetrexed/carboplatin).
 - Baseret på den stratificerede analyse efter Cox' proportionale risikomodel.
 - Baseret på den stratificerede log-rank-test (1-sidet).
 - Opdatering baseret på endelig analyse af OS. Analyse af OS var ikke justeret for den mulige konfunderende effekt ved overkrydsning (144 (84%) af patienterne i kemoterapi-armen modtog efterfølgende crizotinibbehandling).
 - ORR var 47% (95% CI: 37-58) for pemetrexed/cisplatin ($p < 0,0001$ sammenlignet med crizotinib) og 44% (95% CI: 32-55) for pemetrexed/carboplatin ($p < 0,0001$ sammenlignet med crizotinib).
 - Baseret på den stratificerede Cochran-Mantel-Haenszel-test (2-sidet).
 - Estimeret ved Kaplan-Meier-metoden.

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effektdata fra det randomiserede fase 3-studie 1007 er sammenfattet i skema 10, og Kaplan-Meier-kurverne for PFS og samlet (OS) er vist i henholdsvis figur 3 og 4.

Skema 10. Effektdata fra randomiseret fase 3-studie 1007 (samlet analysepopulation) hos patienter med tidligere behandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC*

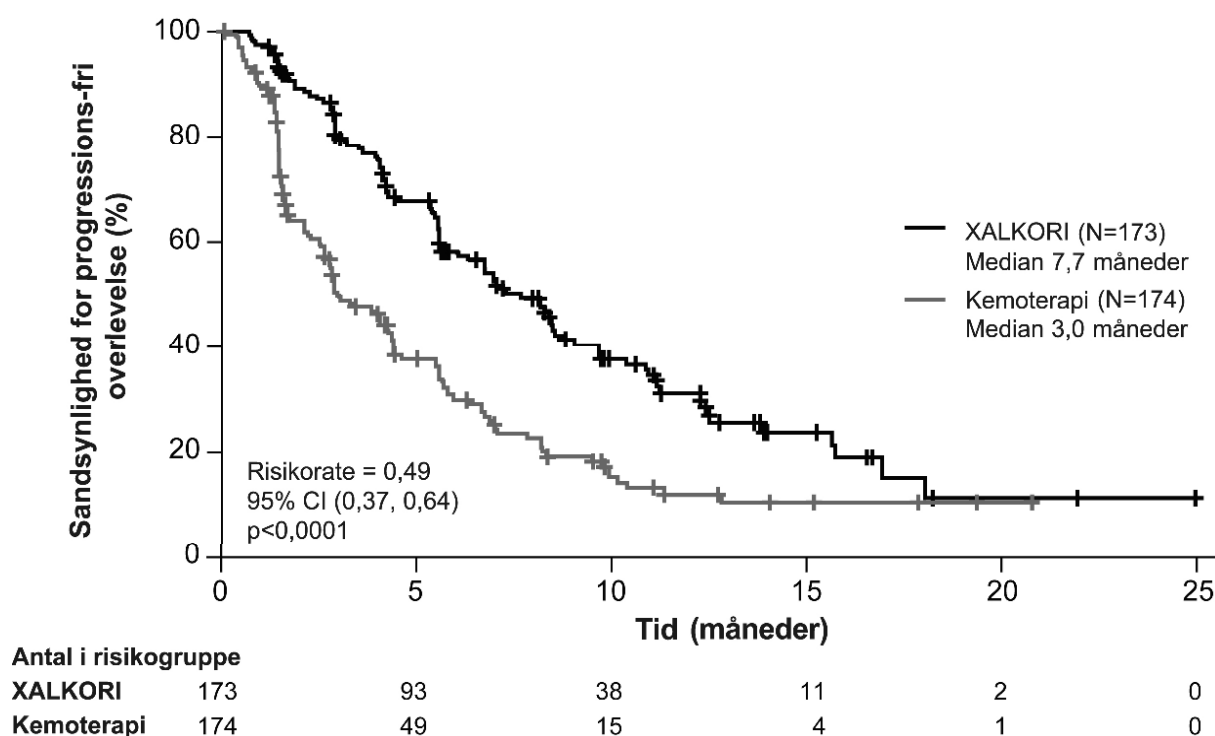
Responssparameter	Crizotinib N=173	Kemoterapi N=174
Progressionsfri overlevelse (baseret på IRR)		
Antal med hændelse, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Hændelsestype, n (%)		
Progredierende sygdom	84 (49%)	119 (68%)
Dødsfald uden objektiv progression	16 (9%)	8 (5%)
Median PFS i måneder (95% CI)	7,7 (6,0-8,8)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

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

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

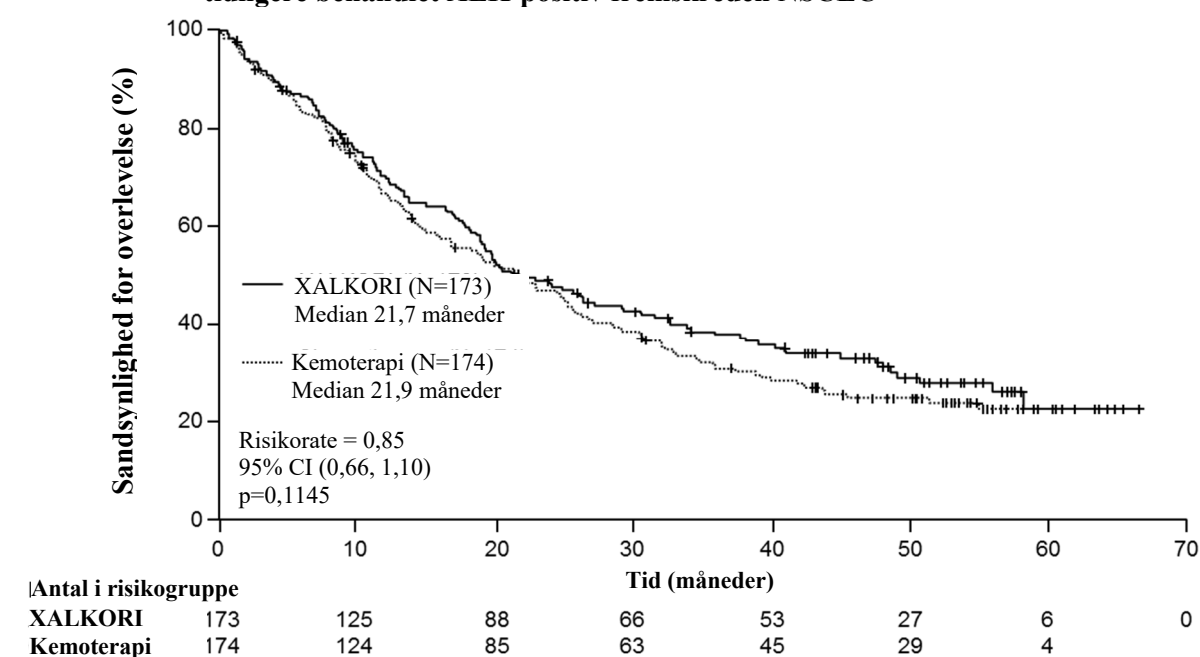
- Mediantiden for PFS var 4,2 måneder (95% CI: 2,8, 5,7) for pemetrexed (HR = 0,59, p = 0,0004 for crizotinib sammenlignet med pemetrexed) og 2,6 måneder (95% CI: 1,6, 4,0) for docetaxel (HR = 0,30, p < 0,0001 for crizotinib sammenlignet med docetaxel).
- Baseret på den stratificerede analyse efter Cox'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

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



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

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



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

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

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

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

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

Enkeltarmsstudier af ALK-positiv fremskreden NSCLC

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

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

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

Effektdata fra studie 1001 og 1005 ses i skema 11.

Skema 11. ALK-positiv fremskreden NSCLC effektdata fra studie 1001 og 1005

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

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

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

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

^c Estimeret ved Kaplan-Meier metoden

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

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

ROS1-positiv fremskreden NSCLC

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

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

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

Effektdata fra patienter med ROS1-positiv fremskreden NSCLC i studie 1001 er anført i Skema 12.

Skema 12. Data for effekt ved ROS1-positiv fremskreden NSCLC fra studie 1001

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

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

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

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

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

Non-adenokarcinom histologi

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

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

Genbehandling med crizotinib

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

eller refraktær ALK-positiv IMT i alderen 2 til < 18 år (se pkt. 4.2 og 4.8). Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed eller virkning ved crizotinib-behandling hos pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL i alderen under 3 år eller med ALK-positiv IMT i alderen under 2 år. Det skal konstateres, at den pædiatriske patient er i stand til at synke kapslerne hele inden ordination af crizotinib. Pædiatriske patienter (i alderen ≥ 6 til < 18 år), som kan synke crizotinib-kapslerne hele, kan behandles med crizotinib.

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

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

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

Effektdata vurderet ved uafhængig gennemgang er anført i skema 13.

Skema 13. Effekresultater ved systemisk ALK-positiv ALCL fra studie 0912

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

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

a. Som vurderet af Independent Review Committee vha. Lugano Classification-responskriterier.

b. Ved *data cutoff* den 19. januar 2018.

c. 95% CI baseret på Wilson-scoremetoden.

d. Estimeret vha. deskriptiv statistik.

e. 10 ud af 19 (53%) patienter fik hæmatopoietisk stamcelletransplantation efter forekomst af objektivt respons. DoR for patienter, som gennemgik en transplantation, var censureret på tidspunktet for deres sidste tumorvurdering forud for transplantationen.

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

Crizotinib som monoterapi til behandling af pædiatriske patienter med inoperabel, recidiverende eller refraktær ALK-positiv IMT blev undersøgt i studie 0912 (n=14). De fleste indskrevne patienter (12 ud af 14) havde tidligere gennemgået operation (8 patienter) eller systemisk behandling (7 patienter: 5 havde 1 tidligere linje med systemisk behandling, 1 havde 2 tidligere linjer med systemisk behandling, og 1 havde flere end 2 tidligere linjer med systemisk behandling) for deres sygdom. Patienter med primære eller metastatiske CNS-tumorer blev ekskluderet fra studiet. De 14 patienter,

der blev indskrevet i studie 0912, fik en startdosis af crizotinib på 280 mg/m² (12 patienter), 165 mg/m² (1 patient) eller 100 mg/m² (1 patient) to gange om dagen. Effektpunkter for studie 0912 omfattede ORR, TTR og DoR ifølge uafhængig gennemgang. Den mediane opfølgningstid var 17,6 måneder.

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

Effektdata vurderet ved uafhængig gennemgang er anført i skema 14.

Skema 14. Effektræsultater ved ALK-positiv IMT fra studie 0912

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

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

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

Pædiatriske patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

Elimination

Den terminale plasmahalveringstid for en enkeltdosis crizotinib er 42 timer.

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

Samtidig administration af lægemidler som er substrater for transportproteiner

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

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

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

Virkning på andre transportproteiner

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Crizotinib metaboliseres i stort omfang i leveren.

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

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

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Pædiatrisk population for cancerpatienter

Med en doseringsplan med 280 mg/m² to gange om dagen (ca. 2 gange den anbefalede dosis til voksne) er den observerede præ-dosis-koncentration af crizotinib (C_{trough}) ved *steady state* ens uanset legemsvægt. Den observerede C_{trough} -middelværdi ved *steady state* hos pædiatriske patienter ved

280 mg/m² to gange om dagen er 482 ng/ml, mens den observerede C_{trough}-middelværdi ved *steady state* hos voksne cancerpatienter ved 250 mg to gange om dagen på tværs af forskellige kliniske studier lå i intervallet 263 til 316 ng/ml.

Alder

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

Kropsvægt og køn

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

Etnicitet

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

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

Ældre

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

Hjerte-elektrofysiologi

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

Et ekg-understudie med blindede, manuelle ekg-målinger blev gennemført hos 52 ALK-positive NSCLC-patienter, som fik crizotinib 250 mg to gange dagligt. Elleve (21%) patienter havde en stigning i *baseline*-QTcF ≥ 30 på < 60 ms og en patient (2%) havde en stigning fra *baseline*-QTcF på ≥ 60 ms. Ingen patienter havde maksimum QTcF ≥ 480 ms. Den centrale tendensanalyse indikerede, at alle øvre grænser for 90% CI for middelændringen (beregnet efter mindste kvadraters metode LS) i QTcF fra *baseline* ved alle målepunkter på dag 1 i cyklus 2 var < 20 ms. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse antyder en sammenhæng mellem crizotinibs plasmakoncentration og QTc. Desuden blev et fald i hjerterefrekvensen fundet at være forbundet med stigende plasmakoncentration af crizotinib (se pkt. 4.4) med en maksimal middelreduktion på 17,8 slag i minuttet (bpm) efter 8 timer på dag 1 i cyklus 2.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I repeat-dose toksicitetsstudier i rotter og hunde af op til 3 måneders varighed var de primært påvirkede organer relateret til følgende organsystemer mave-tarmkanal (kvalme, fæcesændringer, obstipation), hæmatopoietisk (knoglemarvshypocellularitet), kardiovaskulær (blandede ionkanal-blokkere, nedsat hjerterytme og blodtryk, forøgede LVEDP, QRS og PR-intervaller og nedsat myokardiekontraktion), eller reproduktive (degenerering af spermatoocytter i testis, enkeltcellenekrose i ovariefollikler). Niveauet for antallet af observerede bivirkninger (NOAEL – No Observed Adverse Effect Levels) var enten sub-terapeutisk eller op til 2,6 gange human klinisk eksponering baseret på

AUC. Andre fund inkluderer leverpåvirkning (stigning i levertransaminase), påvirkning af retina-funktion samt risiko for phospholipidose i flere organer uden korrelerende toksicitet.

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

Der er ikke foretaget karcinogenicitetstudier med crizotinib.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

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

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

Printblæk

Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med polypropylenlåg indeholdende 60 hårde kapsler.

PVC-folieblister indeholdende 10 hårde kapsler

Hver æske indeholder 60 hårde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

XALKORI 200 mg hårde kapsler

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg hårde kapsler

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. oktober 2012

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

28. oktober 2022

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