

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 200 mg твърди капсули

XALKORI 250 mg твърди капсули

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне

XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне

XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

XALKORI 200 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg кризотиниб (crizotinib).

XALKORI 250 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg кризотиниб (crizotinib).

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа 20 mg кризотиниб.

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула за отваряне съдържа 6 mg захароза.

XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа 50 mg кризотиниб.

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула за отваряне съдържа 14 mg захароза.

XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа 150 mg кризотиниб.

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула за отваряне съдържа 43 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

XALKORI 200 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда капсула в бяло и розово, с надпис "Pfizer" на капачето и "CRZ 200" на тялото.

XALKORI 250 mg твърди капсули

Розова, непрозрачна твърда капсула с надпис „Pfizer“ на капачето и „CRZ 250“ на тялото.

Гранули в капсула за отваряне

Гранулите са бели до почти бели и се съдържат в непрозрачна твърда капсула.

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне

Светлосиньо капаче с надпис „Pfizer“ с черно мастило и бяло тяло с надпис „CRZ 20“ с черно

мастило.

XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне

Сиво капаче с надпис „Pfizer“ с черно мастило и светлосиво тяло с надпис „CRZ 50“ с черно мастило.

XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне

Светлосиньо капаче с надпис „Pfizer“ с черно мастило и светлосиньо тяло с надпис „CRZ 150“ с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

XALKORI като монотерапия е показан за:

- лечение от първа линия на възрастни с анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC)
- лечение на възрастни с вече лекуван анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC)
- лечение на възрастни с ROS1-положителен авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC)
- лечение на педиатрични пациенти (на възраст ≥ 1 до < 18 години) с рецидивиращ или рефрактерен анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен системен анапластичен едроклетъчен лимфом (ALCL)
- лечение на педиатрични пациенти (на възраст ≥ 1 до < 18 години) с рецидивиращ или рефрактерен анапластичен лимфом киназа (ALK)-положителен неоперабилен възпалителен миофибробластен тумор (IMT)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с XALKORI трябва да бъде започнато и проследявано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Изследване за ALK и ROS1

За избора на пациенти за лечение с XALKORI е необходим точен и валидиран тест за ALK или ROS1 (вж. точка 5.1 за информация за тестовете, използвани в клиничните проучвания).

ALK-положителният NSCLC, ROS1-положителният NSCLC, ALK-положителният ALCL или ALK-положителният IMT трябва да бъде установен преди започване на лечение с кризотиниб. Оценката трябва да бъде правена от лаборатории, специализирани в специфичната технология, която се използва (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC

Препоръчителната схема на прилагане на кризотиниб е 250 mg два пъти дневно (500 mg дневно), приеман без прекъсване.

Педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT

Препоръчителната начална схема на прилагане на кризотиниб при педиатрични пациенти се основава на площта на телесна повърхност (BSA). Препоръчителната доза кризотиниб при педиатрични пациенти с ALCL или IMT е 280 mg/m² перорално два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Препоръчителната доза при педиатрични пациенти с BSA ≥ 1,34 m² е предоставена в Таблица 1. Ако е необходимо, комбинирайте капсули кризотиниб с различни количества на активното вещество за постигане на желаната доза.

**Таблица 1. Педиатрични пациенти с площ на телесна повърхност (BSA) ≥ 1,34 m²:
Препоръчителна начална доза капсули кризотиниб***

Площ на телесна повърхност (BSA)*	Доза (два пъти дневно)	Обща дневна доза
1,34 – 1,51 m ²	400 mg (2×200 mg капсула)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1×200 mg капсула + 1×250 mg капсула)	900 mg
≥1,70 m ²	500 mg (2×250 mg капсула)	1 000 mg

* Отнася се за XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули.

** При педиатрични пациенти с BSA < 1,34 m² вижте Таблица 2.

При педиатрични пациенти с BSA < 1,34 m² трябва да се използва лекарствената форма на XALKORI гранули в капсули за отваряне. Препоръчителната доза при педиатрични пациенти с BSA < 1,34 m² е предоставена в Таблица 2.

Гранулите са в 3 вида капсули с различно количество на активното вещество в дозова единица: 20 mg, 50 mg и 150 mg кризотиниб. Ако е необходимо, комбинирайте кризотиниб гранули в капсули за отваряне с различно количество на активното вещество за постигане на желаната доза. Не повече от 4 капсули ще са необходими за единична доза (вж. Таблица 2).

**Таблица 2: Педиатрични пациенти с площ на телесна повърхност (BSA) 0,38 m² до 1,33 m²:
Препоръчителна начална доза гранули кризотиниб***

Площ на телесна повърхност (BSA)**	Доза (два пъти дневно)	Обща дневна доза
0,38 до 0,46 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,47 до 0,51 m ²	140 mg (2 × 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
0,52 до 0,61 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,62 до 0,80 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg
0,81 до 0,97 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
0,98 до 1,16 m ²	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
о1,17 до 1,33 m ²	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* Отнася се за 20 mg, 50 mg и 150 mg кризотиниб гранули в капсули за отваряне.

** Препоръчителна доза при пациенти с BSA под 0,38 m² не е установена. При педиатрични пациенти с BSA ≥ 1,34 m² вижте Таблица 1.

Приложението на кризотиниб при педиатрични пациенти трябва да е под наблюдението на възрастен.

Корекции на дозата

Прекъсване на прилагането и/или понижаване на дозата може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

Възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC

При 1 722 възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC, лекувани с кризотиниб в клиничните проучвания, най-честите нежелани реакции ($\geq 3\%$), свързани с прекъсване на лечението, са неутропения, повишени стойности на трансаминазите, повръщане и гадене. Най-честите нежелани реакции ($\geq 3\%$), свързани с понижаване на дозата, са повишени стойности на трансаминазите и неутропения. Ако е необходимо понижаване на дозата, дозата на XALKORI трябва да бъде понижена на 200 mg, приемани два пъти на ден. Ако е необходимо допълнително понижаване на дозата при пациенти, лекувани с кризотиниб 250 mg перорално два пъти дневно, тогава дозата кризотиниб трябва да се понижи така, както е указано по-долу.

- Първо намаление на дозата: XALKORI 200 mg, приеман перорално два пъти дневно
- Второ намаление на дозата: XALKORI 250 mg, приеман перорално веднъж дневно
- Окончателно прекратяване на приема при непоносимост към XALKORI 250 mg, приеман перорално веднъж дневно

Указания за понижаване на дозата при хематологична и нехематологична токсичност са представени в Таблицы 3 и 4. При пациенти, лекувани с доза кризотиниб, по-ниска от 250 mg два пъти дневно, трябва да се следват указанията за намаляване на дозата, представени съответно в Таблицы 3 и 4.

Таблица 3. Възрастни пациенти: Промяна на дозата на XALKORI – хематологична токсичност^{a,б}

Степен по CTCAE ^в	Лечение с XALKORI
Степен 3	Спиране на приема до възстановяване до степен ≤ 2 , след което се продължава по същата схема на прилагане
Степен 4	Спиране на приема до възстановяване до степен ≤ 2 , след което се продължава при следващата по-ниска доза ^{г,д}

^a С изключение на лимфопения (освен ако не е свързана с клинични събития, напр. опортюнистични инфекции)

^б За пациенти, които проявяват неутропения и левкопения, вижте също точки 4.4 и 4.8.

^в Общи критерии за терминология на нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI)

^г В случай на рецидив приемът трябва да се спре до възстановяване до степен ≤ 2 , след което прилагането трябва да се продължи с 250 mg веднъж дневно. Приемът на XALKORI трябва да се прекрати окончателно в случай на последващ рецидив от степен 4.

^д При пациенти, лекувани с 250 mg веднъж дневно или чиято доза е намалена на 250 mg веднъж дневно, прекратете приема по време на оценка.

Таблица 4. Възрастни пациенти: Промяна на дозата на XALKORI – нехематологична токсичност

Степен по СТСАЕ ^а	Лечение с XALKORI
Степен 3 или 4 на повишаване на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) със степен ≤ 1 на общ билирубин	Спиране на приема до възстановяване до степен ≤ 1 или до изходна стойност, след което се продължава с 250 mg веднъж дневно и се повишава до 200 mg два пъти дневно, ако се понася клинично ^{б,в}
Степен 2, 3 или 4 на повишаване на ALT или AST със съпътстващо повишаване на общия билирубин до степен 2, 3 или 4 (при отсъствие на холестаза или хемолиза)	Окончателно прекратяване на приема
Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит без значение от степента	Спиране на приема при съмнение за ИББ/пневмонит и окончателно прекратяване на приема при диагностициране на свързани с лечението случаи на ИББ/пневмонит ^г
Степен 3 удължаване на QTc интервала	Спиране на приема до възстановяване до степен ≤ 1, проверка и при нужда корекция на електролитите, след което се продължава при следващата по-ниска доза ^{б,в}
Степен 4 удължаване на QTc интервала	Окончателно прекратяване на приема
Брадикардия от степен 2, 3 ^{г,д} Симптоматична, може да бъде тежка и медицински значима, показана е медицинска намеса	Спиране на приема до възстановяване до степен ≤ 1 или до сърдечна честота 60 или повече Оценка на едновременно приеманите лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват брадикардия, както и на антихипертоничните лекарствени продукти Ако бъде установено кой едновременно приеман лекарствен продукт е причината и приемът му бъде спрял или дозата му – коригирана, се продължава с предходната доза при възстановяване до степен ≤ 1 или до сърдечна честота 60 или повече. Ако не бъде установено кой едновременно приеман лекарствен продукт е причината или приемът му не бъде спрял или дозата му – коригирана, се продължава с намалена доза ^в при възстановяване до степен ≤ 1 или до сърдечна честота 60 или повече.
Степен 4 брадикардия ^{г,д,е} Животозастрашаващи последици, показана е спешна медицинска намеса	Окончателно прекратяване на приема, ако не бъде установено кой едновременно приеман лекарствен продукт е причината Ако бъде установено кой едновременно приеман лекарствен продукт е причината и приемът му бъде спрял или дозата му – коригирана, се продължава с 250 mg веднъж дневно ^в при възстановяване до степен ≤ 1 или до сърдечна честота 60 или повече с често наблюдение.
Степен 4 нарушение на очите (загуба на зрение)	Прекратяване на приема по време на оценка на тежка загуба на зрение

^a Общи критерии за терминология на нежелани събития на Националния онкологичен институт National Cancer Institute (NCI)

^b XALKORI трябва да се прекрати за постоянно при последващ рецидив от степен ≥ 3 . Вижте точки 4.4 и 4.8.

^b При пациенти, лекувани с 250 mg веднъж дневно или чиято доза е намалена на 250 mg веднъж дневно, прекратете приема по време на оценка.

^г Вижте точки 4.4 и 4.8.

^д Сърдечна честота под 60 удара в минута (bpm)

^е Окончателно прекратяване на приема при рецидив

Педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT

Ако е необходимо намаление на дозата при педиатрични пациенти, лекувани с препоръчителната начална доза, дозата XALKORI при педиатрични пациенти с $BSA \geq 1,34 \text{ m}^2$ трябва да бъде понижена, както е показано в Таблица 5.

**Таблица 5. Педиатрични пациенти с площ на телесна повърхност (BSA) $\geq 1,34 \text{ m}^2$:
Препоръчителни понижения на дозата XALKORI капсули***

Площ на телесна повърхност (BSA)**	Първо намаление на дозата		Второ намаление на дозата***	
	Доза (два пъти дневно*)	Обща дневна доза	Доза (два пъти дневно*)	Обща дневна доза
1,34 – 1,69 m^2	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
$\geq 1,70 \text{ m}^2$	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

Отнася се за XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули.

** При педиатрични пациенти с $BSA < 1,34 \text{ m}^2$ вижте Таблица 6.

*** Прекратете окончателно при пациенти, които не могат да понесат кризотиниб след 2 понижения на дозата.

Ако е необходимо намаление на дозата при педиатрични пациенти, лекувани с препоръчителната начална доза, тогава дозата XALKORI при педиатрични пациенти с $BSA < 1,34 \text{ m}^2$ трябва да бъде намалена, както е показано в Таблица 6.

Таблица 6: Педиатрични пациенти с площ на телесна повърхност (BSA) 0,38 m^2 до 1,33 m^2 : препоръчителни понижения на дозата XALKORI гранули*

Площ на телесна повърхност (BSA)**	Първо намаление на дозата		Второ намаление на доза***	
	Доза (Два пъти дневно)	Обща дневна доза	Доза (Два пъти дневно)	Обща дневна доза
0,38 до 0,46 m^2	90 mg (2 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg)	180 mg	70 mg (1 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg)	140 mg
0,47 до 0,51 m^2	100 mg (2 $\times$ 50 mg)	200 mg	80 mg (4 $\times$ 20 mg)	160 mg
0,52 до 0,61 m^2	120 mg (1 $\times$ 20 mg + 2 $\times$ 50 mg)	240 mg	90 mg (2 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg)	180 mg
0,62 до 0,80 m^2	150 mg (1 $\times$ 150 mg)	300 mg	120 mg (1 $\times$ 20 mg + 2 $\times$ 50 mg)	240 mg
0,81 до 0,97 m^2	200 mg (1 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	400 mg	150 mg (1 $\times$ 150 mg)	300 mg
0,98 до 1,16 m^2	220 mg (1 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	440 mg	170 mg (1 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 150 mg)	340 mg
1,17 до 1,33 m^2	250 mg (2 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	500 mg	200 mg (1 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	400 mg

* Отнася се за 20 mg, 50 mg и 150 mg кризотиниб под формата на гранули в капсули за отваряне.

** При педиатрични пациенти с $BSA \geq 1,34 \text{ m}^2$ вижте Таблица 5.

*** Прекратете окончателно при пациенти, които не могат да понесат кризотиниб след 2 понижения на дозата.

Препоръчителните корекции на дозата при хематологични и нехематологични нежелани реакции при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT са предоставени съответно в Таблицы 7 и 8.

Таблица 7. Педиатрични пациенти: Корекция на дозата XALKORI при хематологични нежелани реакции

Степен по CTCAE ^а	Дозиране на XALKORI
Абсолютен брой на неутрофилите (ANC)	
Понижен брой на неутрофилите степен 4	Първа поява: Отложете до възстановяване до степен ≤ 2, след което възобновете със следващата по-ниска доза. Втора поява: Прекратете окончателно при повторна поява, усложнена от фебрилна неутропения или инфекция. При неусложнена неутропения степен 4 прекратете окончателно или отложете до възстановяване до степен ≤ 2, след което възобновете със следващата по-ниска доза.^б
Брой на тромбоцитите	
Понижен брой на тромбоцитите степен 3 (със съпътстващо кървене)	Отложете до възстановяване до степен ≤ 2 , след което възобновете със същата доза.
Понижен брой на тромбоцитите степен 4	Отложете до възстановяване до степен ≤ 2 , след което възобновете със следващата по-ниска доза. Прекратете окончателно при повторна поява.
Анемия	
Степен 3	Отложете до възстановяване до степен ≤ 2 , след което възобновете със същата доза.
Степен 4	Отложете до възстановяване до степен ≤ 2 , след което възобновете със следващата по-ниска доза. Прекратете окончателно при повторна поява.

а. Степен в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 4.0.

б. Прекратете окончателно при пациенти, които не могат да понасят XALKORI след 2 понижения на дозата, освен ако не е посочено друго в Таблицы 5 и 6.

Препоръчва се проследяване на пълната кръвна картина, включително диференциално броене, ежеседмично през първия месец на терапията и след това най-малко ежемесечно с по-често проследяване при поява на отклонения степен 3 или 4, треска или инфекция.

Таблица 8. Педиатрични пациенти: Промяна на дозата XALKORI при нехематологични нежелани реакции

Степен по СТСАЕ ^а	Лечение с XALKORI
Повишение на ALT или AST степен 3 или 4 и общ билирубин степен ≤ 1	Спрете приема до възстановяване до степен ≤ 1 , след което възобновете със следващата по-ниска доза.
Повишение на ALT или AST степен 2, 3 или 4 със съпътстващо повишение на общия билирубин степен 2, 3 или 4 (при отсъствие на холестаза или хемолиза)	Окончателно прекратете приема.
Интерстициална белодробна болест/пневмонит без значение от степента	Окончателно прекратете приема.
Удължаване на QTc интервала степен 3	Спрете приема до възстановяване до изходното ниво или до QTc под 481 ms, след което възобновете със следващата по-ниска доза.
Удължаване на QTc интервала степен 4	Окончателно прекратете приема.
Брадикардия степен 2, 3 ^б Симптоматична, може да бъде тежка и медицински значима, показана е медицинска намеса	Спрете приема до възстановяване до сърдечна честота в покой според възрастта на пациента (въз основа на 2,5-тия перцентил според специфичните за възрастта норми), както следва: 1 до < 2 години: 91 удара в минута или повече 2 до 3 години: 82 удара в минута или повече 4 до 5 години: 72 удара в минута или повече 6 до 8 години: 64 удара в минута или повече > 8 години: 60 удара в минута или повече
Брадикардия степен 4 ^{б,в} Животозастрашаващи последици, показана е спешна интервенция	Окончателно прекратете приема, ако не бъде идентифициран допринасящ съпътстващо приеман лекарствен продукт Ако бъде установен допринасящ съпътстващ приеман лекарствен продукт и приемът му бъде спряен или дозата му – коригирана, се продължава с второто ниво на понижение на дозата в Таблица 5 ^б до възстановяване до степен ≤ 1 или до критериите за сърдечна честота, посочен за лечение на симптоматична или тежка, медицински значима брадикардия, с често проследяване.
Гадене степен 3 Недостатъчно повлияване от перорално лечение за повече от 3 дни, необходима е медицинска интервенция	Степен 3 (въпреки максимално медикаментозно лечение): спрете приема до отзвучаване, след което продължете със следващото по-ниско дозово ниво. ^г
Повръщане степен 3, 4 Повече от 6 епизода в рамките на 24 часа за повече от 3 дни, необходима е медицинска интервенция, т.е. хранене през сонда или хоспитализация; животозастрашаващи последици, показана е медицинска интервенция	Степен 3 или 4 (въпреки максимално медикаментозно лечение): спрете приема до отзвучаване, след което продължете със следващото по-ниско дозово ниво. ^г
Диария степен 3, 4 Повишение от 7 или повече изхождания на ден от изходното ниво, инконтиненция, показана е	Степен 3 или 4 (въпреки максимално медикаментозно лечение): спрете приема до отзвучаване, след което продължете със следващото по-ниско дозово ниво. ^г

Степен по СТCAE ^a	Лечение с XALKORI
хоспитализация; животозастрашаващи последици, показана е спешна интервенция	
Нарушение на очите степен 1 (леки симптоми), 2 (умерени симптоми, засягащи способността за извършване на подходящи за възрастта ежедневни дейности)	Степен 1 или 2: проследяване на симптомите и съобщаване на всички симптоми на очен специалист. Трябва да се обмисли понижаване на дозата при степен 2 зрителни нарушения.
Нарушение на очите степен 3, 4 (загуба на зрение, подчертано намаление на зрението)	Степен 3 или 4: Спрете приема до оценка на тежката загуба на зрение. Окончателно прекратете приема, ако не бъде установена друга причина при оценката.

- а. Степен в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТCAE) версия 4.0.
- б. Сърдечна честота в покой под 2,5-тия перцентил според специфичните за възрастта норми.
- в. Прекратете окончателно при повторна поява.
- г. Прекратете окончателно при пациенти, които не могат да понасят кризотиниб след 2 понижения на дозата, освен ако не е посочено друго в Таблицы 5 и 6.

Чернодробно увреждане

Кризотиниб се метаболизира основно в черния дроб. Лечението с кризотиниб трябва да се провежда с внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. Таблицы 4 и 8 и точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Корекции при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC

Въз основа на класификацията на Националния институт по ракови заболявания (National Cancer Institute, NCI), не се препоръчва корекция на началната доза кризотиниб при пациенти с леко чернодробно увреждане (или AST > горната граница на нормата (ULN) и общ билирубин ≤ ULN, или каквато и да е стойност на AST и общ билирубин > ULN, но ≤ 1,5 × ULN). Препоръчва се началната доза кризотиниб при пациенти с умерено чернодробно увреждане (каквато и да е стойност на AST и общ билирубин > 1,5 × ULN и ≤ 3 × ULN) да бъде 200 mg два пъти дневно. Препоръчва се началната доза кризотиниб при пациенти с тежко чернодробно увреждане (каквато и да е стойност на AST и общ билирубин > 3 × ULN) да бъде 250 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). Корекция на дозата кризотиниб, съгласно класификацията на Child-Pugh, не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане.

Корекции при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT
Корекциите при педиатрични пациенти са базирани на клиничното проучване, проведено при възрастни пациенти (вж. точка 5.2). Не се препоръчва корекция на началната доза кризотиниб при пациенти с леко чернодробно увреждане (или AST > ULN и общ билирубин ≤ ULN или каквато и да е ниво на AST и общ билирубин > ULN, но ≤ 1,5 × ULN). Препоръчителната начална доза кризотиниб при пациенти с умерено чернодробно увреждане (каквото и да е ниво на AST и общ билирубин > 1,5 × ULN и ≤ 3 × ULN) е първото намаление на дозата въз основа на BSA, както е показано в Таблицы 5 и 6. Препоръчителната начална доза кризотиниб при пациенти с тежко чернодробно увреждане (каквото и да е ниво на AST и общ билирубин > 3 × ULN) е второто намаление на дозата въз основа на BSA, както е показано в Таблицы 5 и 6.

Бъбречно увреждане

Корекции при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC

При пациенти с леко ($60 \leq \text{креатининов клирънс } [CL_{cr}] < 90 \text{ ml/min}$) или умерено ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане не се препоръчват корекции в началната доза, тъй

като популационният фармакокинетичен анализ не е дал данни за клинично значими промени в експозицията на кризотиниб при стационарно състояние при тези пациенти.

Плазмените концентрации на кризотиниб могат да се повишат при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$). При пациенти с тежко бъбречно увреждане, неналагащо перитонеална диализа или хемодиализа, началната доза на кризотиниб трябва да бъде коригирана на 250 mg, приемани перорално веднъж дневно. Въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост, дозата може да бъде увеличена до 200 mg два пъти дневно след поне 4 седмици лечение (вж. точки 4.4 и 5.2).

Корекции при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT
Корекциите при педиатрични пациенти са базирани на информацията при възрастни пациенти (вж. точка 5.2). Не е необходима корекция на началната доза при пациенти с леко ($60 \leq \text{креатининов клирънс } [CL_{cr}] < 90 \text{ ml/min}$) или умерено ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане, изчислено с използване на уравнението на Schwartz. Препоръчителната начална доза кризотиниб при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$), неизискващо диализа, е второто намаление на дозата въз основа на BSA, както е показано в Таблицы 5 и 6. Дозата може да бъде повишена до първото намаление на дозата въз основа на BSA, както е показано в Таблицы 5 и 6 и въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост след най-малко 4 седмици лечение.

Старческа възраст

Не се налага корекция на началната доза (вж. точки 5.1 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кризотиниб при педиатрични пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на кризотиниб са установени при педиатрични пациенти с рецидивиращ или рефрактерен системен ALK-положителен ALCL на възраст от 3 до < 18 години или с неоперабилен, рецидивиращ или рефрактерен ALK-положителен IMT на възраст от 2 до < 18 години (вж. точки 4.8 и 5.1). Липсват данни за безопасността или ефикасността на лечението с кризотиниб при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL на възраст под 3 години или педиатрични пациенти с ALK-положителен IMT на възраст под 2 години.

Начин на приложение

За перорално приложение.

XALKORI може да се приема както след хранене, така и на гладно. XALKORI гранули не трябва да се поръсват върху храна. Трябва да се избягват грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като те могат да повишат плазмените концентрации на кризотиниб; трябва да се избягва жълт кантарион, тъй като той може да понижи плазмената концентрация на кризотиниб (вж. точка 4.5).

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета възможно най-скоро, след като пациентът или полагащото грижи лице се сети, освен ако има по-малко от 6 часа до следващата планирана доза, в който случай пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Пациентите не трябва да приемат 2 дози едновременно, за да компенсират пропуснатата доза.

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули трябва да се поглъщат цели, за предпочитане с вода, и не трябва да се разтрошават, разтварят или отварят.

XALKORI гранули в капсули за отваряне

Гранулите в капсули за отваряне не трябва да се дъвчат, разтрошават или поръсват върху храна. Капсулата не трябва да се поглъща, а трябва внимателно да се отвори, както следва:

- Капсулата се хваща, така че надписът „Pfizer“ да е отгоре, като трябва да се почука върху нея, за да е сигурно, че всички гранули са в долната част на капсулата.
- Долната част на капсулата трябва внимателно да се стисне.
- Горната и долната част на капсулата трябва да се хванат и завъртят в противоположни посоки и да се издърпат, за да се отвори капсулата.
- Гранулите могат да се прилагат по 2 начина след отваряне на капсулата(ите):
 1. Да се изсипе съдържимото директно в устата на пациента; ИЛИ
 2. Да се изсипе съдържимото в осигурено от потребителя помощно средство за прилагане, което да е сухо (напр. лъжичка; чашка, предназначена за лекарството). След това гранулите се изсипват в устата на пациента с помощта на помощното средство за прилагане.
- Независимо от използвания начин на приложение, върху капсулата трябва да се почуква, за да се гарантира, че са приложени всички гранули.

Ако цялата предписана доза гранули в капсулите за отваряне не може да се приеме на един път, тогава те трябва да се приложат на части до приемането на цялата предписана доза. Незабавно след прилагането на всяка част трябва да бъде дадено достатъчно количество вода, за да се гарантира, че цялото лекарство е погълнато. След поглъщането на лекарството могат да се приемат други течности или храни (с изключение на посочените в точка 4.5, *Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на кризотиниб*).

Пиктограми с подробна информация за начина на приложение на гранулите в капсули за отваряне са предоставени в листовката.

Педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT

Препоръчва се употребата на антиеметици преди и по време на лечението с кризотиниб за предотвратяване на гадене и повръщане при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT. Препоръчват се стандартни антиеметични и антидиарични средства за лечение на стомашно-чревна токсичност. Препоръчват се поддържащи грижи, като интравенозна или перорална хидратация, добавяне на електролити и хранителна поддръжка според клиничните показания (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на ALK и ROS1 статуса

При оценка на ALK или ROS1 статуса на пациента е важно да се избере добре валидиран и надежден метод, за да се избегнат фалшиво отрицателни или фалшиво положителни резултати.

Хепатотоксичност

Съобщава се за лекарственоиндуцирана хепатотоксичност (включително случаи с летален край при възрастни пациенти) при пациенти, лекувани с кризотиниб в клиничните проучвания (вж. точка 4.8). Необходимо е мониториране на чернодробните функционални тестове, включително ALT, AST и общ билирубин веднъж седмично през първите 2 месеца от лечението, а след това един път месечно и както е клинично показано, с по-често повторно изследване за повишения от 2, 3 или 4 степен. За пациенти, които проявяват повишаване на трансaminaзите, вижте точка 4.2.

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

При пациенти, лекувани с кризотиниб, могат да се проявят тежки, животозастрашаващи или фатални случаи на интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит. Пациенти с белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит, трябва да бъдат проследени. Лечението с кризотиниб трябва да бъде спряно, ако има съмнение за ИББ/пневмонит. Предизвикани от лекарството случаи на ИББ/пневмонит трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза на пациенти с подобни на ИББ състояния, като например: пневмонит, радиационен пневмонит, пневмонит вследствие на свръхчувствителност, интерстициален пневмонит, белодробна фиброза, остър респираторен дистрес синдром (ARDS), алвеолит, белодробна инфилтрация, пневмония, белодробен оток, хронична обструктивна белодробна болест, плеврален излив, аспирационна пневмония, бронхит, облитеративен бронхиолит и бронхиектазия. При пациентите, диагностицирани с ИББ/пневмонит, свързани с лечението, трябва да се изключат други потенциални причини за ИББ/пневмонит и приемът на кризотиниб да бъде окончателно прекратен (вж. точки 4.2 и 4.8).

Удължаване на QT интервала

В клиничните проучвания при пациенти, лекувани с кризотиниб, е наблюдавано удължаване на QTc интервала (вж. точки 4.8 и 5.2), което може да доведе до повишен риск от камерни тахиаритмии (напр. *Torsade de Pointes*) или внезапна смърт. Преди започване на лечение трябва да се преценят ползите и потенциалните рискове от кризотиниб при пациенти с предшестваща брадикардия, които имат анамнеза или предразположение към удължаване на QTc, приемащи антиаритмични средства или други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, и при пациенти със съответно предшестващо сърдечно заболяване и/или електролитни нарушения. Кризотиниб трябва да се прилага с внимание при такива пациенти, като се налага периодично наблюдение на електрокардиограмата (ЕКГ), електролитите и бъбречната функция. При прилагане на кризотиниб възможно най-скоро преди първата доза трябва да се направи ЕКГ и да се изследват електролитите (напр. калций, магнезий, калий) и се препоръчва периодично наблюдение с ЕКГ и изследване на електролитите, особено в началото на лечението при случаи на повръщане, диария, дехидратация или нарушена бъбречна функция. Електролитите се коригират според нуждата. Ако QTc се удължи с 60 msec или повече спрямо изходната стойност, но е < 500 msec, кризотиниб трябва да се спре и да се потърси консултация с кардиолог. Ако QTc се удължи до 500 msec или повече, трябва незабавно да се потърси консултация с кардиолог. За пациенти, които проявяват удължаване на QTc интервала, вижте точки 4.2, 4.8 и 5.2.

Брадикардия

В клиничните проучвания се съобщава за брадикардия с всякаква етиология при 13% от възрастните пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC и при 17% от педиатричните пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT, лекувани с кризотиниб. При пациенти, приемащи кризотиниб, може да се прояви симптоматична брадикардия (напр. синкоп, замаяност, хипотония). Пълният ефект на кризотиниб за намаляване на сърдечната честота може да се развие едва няколко седмици след началото на лечението. Доколкото е възможно, да се избягва употребата на кризотиниб в комбинация с други средства, предизвикващи брадикардия (напр. бета-блокери, недихидропиридинови блокери на калциевите канали като верапамил и дилтиазем, клонидин, дигоксин), поради повишения риск от симптоматична брадикардия. Редовно да се следят сърдечната честота и кръвното налягане. В случай на асимптоматична брадикардия не се налага промяна на дозата.

За поведение при пациенти, които проявяват симптоматична брадикардия, вижте точки „Промяна на дозата“ и „Нежелани лекарствени реакции“ (вж. точки 4.2 и 4.8).

Сърдечна недостатъчност

В клиничните проучвания с кризотиниб и в периода на постмаркетингово наблюдение при възрастни пациенти се съобщава за тежки, животозастрашаващи или фатални нежелани реакции на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Пациентите със или без съществуващи сърдечни заболявания, приемащи кризотиниб, трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (диспнея, оток, бързо повишаване на теглото поради задръжка на течности). Ако се наблюдават такива симптоми, трябва да се обмисли подходящо временно спиране на приложението, намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Неутропения и левкопения

В клиничните проучвания с кризотиниб при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC много често се съобщава неутропения от степен 3 или 4 (12%). В клинични проучвания с кризотиниб при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT степен 3 или 4 се съобщава често неутропения (68%). Често се съобщава левкопения от степен 3 или 4 (3%) при пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC и много често (24%) при педиатричните пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT (вж. точка 4.8). По-малко от 0,5% от възрастните пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC получават фебрилна неутропения в клиничните проучвания с кризотиниб. При педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT се съобщава често фебрилна неутропения при един пациент (2,4%). Пълната кръвна картина с диференциално броене на бели кръвни клетки трябва да се проследява, както е клинично показано, с по-често повторно изследване, ако се наблюдават отклонения от степен 3 или 4 или ако се проявят треска или инфекция (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревна перфорация

При клиничните проучвания с кризотиниб са съобщени случаи на стомашно-чревни перфорации. Има съобщения за летални случаи при стомашно-чревна перфорация през постмаркетинговата употреба на кризотиниб (вж. точка 4.8).

Кризотиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от стомашно-чревна перфорация (напр. анамнеза за дивертикулит, метастази в стомашно-чревния тракт, едновременно употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до риск от поява на стомашно-чревна перфорация).

Приемът на кризотиниб трябва да се преустанови при пациентите, които са развили стомашно-чревна перфорация. Те трябва да бъдат информирани за първите признаци на такава перфорация и в случай на възникване, незабавно да се консултират с лекар.

Бъбречни ефекти

Наблюдавани са повишен креатинин в кръвта и понижен креатининов клирънс при пациенти в клинични проучвания с кризотиниб. Получени са съобщения за бъбречна недостатъчност и остра бъбречна недостатъчност при пациенти, лекувани с кризотиниб в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Наблюдавани са също случаи с летален изход, случаи, налагащи хемодиализа, както и такива на хиперкалиемия степен 4 при възрастни пациенти. Препоръчва се мониториране на бъбречната функция на пациентите на изходното ниво и по време на лечението с кризотиниб, като се обръща особено внимание на пациентите с рискови фактори или анамнеза за предходно бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

В случай че, пациентите имат тежко бъбречно увреждане, неналагащо перитонеална диализа или хемодиализа, дозата на кризотиниб трябва да се коригира (вж. точки 4.2 и 5.2).

Ефекти върху зрението

В клинични проучвания с кризотиниб при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC (N=1 722) се съобщава за нарушение на зрителното поле степен 4 със загуба на зрение при 4 (0,2%) пациенти. Атрофия на зрителния нерв и нарушение на зрителния нерв са съобщени като потенциални причини за загуба на зрение.

В клинични проучвания с кризотиниб при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT зрителни нарушения се наблюдават при 25 от 41 (61%) педиатрични пациенти (вж. точки 4.8).

При педиатрични пациенти с ALCL или IMT трябва да се направи офталмологичен преглед на изходното ниво преди започване на кризотиниб. Препоръчва се офталмологичен преглед за проследяване, включително преглед на ретината, в рамките на 1 месец след започване на кризотиниб и на всеки 3 месеца след това, и при поява на каквито и да е нови зрителни симптоми. Медицинските специалисти трябва да информират пациентите и полагащите грижи лица за симптомите на очна токсичност и потенциалния риск от загуба на зрение. При зрителни нарушения степен 2 симптомите трябва да се проследяват и съобщават на очен специалист с оглед на понижаване на дозата. Кризотиниб трябва да се спре до оценка за каквото и да е нарушение на очите степен 3 или 4 и кризотиниб трябва да се прекрати окончателно при тежка загуба на зрение степен 3 или 4, освен ако не бъде установена друга причина (вж. точка 4.2, Таблица 8).

При всеки пациент с нововъзникнала тежка загуба на зрение (най-добре коригирана зрителна острота под 6/60 на едно или и двете очи) лечението с кризотиниб трябва да се прекрати (вж. точка 4.2). Трябва да бъде извършена офталмологична оценка, състояща се от най-добре коригирана зрителна острота, снимки на ретината, зрителни полета, оптична кохерентна томография (ОСТ) и други оценки, както е необходимо, за нововъзникнала загуба на зрение и за други зрителни симптоми, според клиничната необходимост (вж. точки 4.2 и 4.8). Няма достатъчно информация за характеризиране на рисковете от възобновяване на приема на кризотиниб при пациенти, които развиват зрителни симптоми или загуба на зрение. Решението за възобновяване на приема на кризотиниб трябва да се вземе предвид потенциалната полза спрямо рисковете за пациента.

В случай че зрителното нарушение персистира или се влоши по отношение на тежестта, се препоръчва офталмологична оценка (вж. точка 4.8).

Фоточувствителност

Съобщава се за фоточувствителност при пациенти, лекувани с Xalkori (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват продължително излагане на слънце, докато приемат Xalkori, и когато са на открито, да предприемат защитни мерки (напр. използване на защитно облекло и/или слънцезащитни продукти).

Лекарствени взаимодействия

Съпътстващата употреба на кризотиниб със силни CYP3A4 инхибитори или със силни и умерени CYP3A4 индуктори трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на кризотиниб с CYP3A4 субстрати с тясна терапевтична ширина трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Да се избягва употребата на кризотиниб в комбинация с други средства, които предизвикват брадикардия, лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, и/или антиаритмични средства (вж. точка 4.4 „Удължаване на QT интервала“, „Брадикардия“ и точка 4.5).

Взаимодействие с храна

По време на лечението с кризотиниб трябва да се избягват грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точки 4.2 и 4.5).

Неаденокарциномна хистология (NSCLC)

Информацията при пациенти с ALK-положителен и ROS1-положителен недребноклетъчен карцином на белия дроб с неаденокарциномна хистология, включително сквамозноклетъчен карцином (SCC), е ограничена (вж. точка 5.1).

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

Хранителен прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 200 mg или 250 mg твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

XALKORI гранули в капсули за отваряне

Хранителен прием на захароза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Педиатрична популация

Стомашно-чревна токсичност

Кризотиниб може да предизвика тежка стомашно-чревна токсичност при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT. При педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT повръщане и диария се появяват съответно при 95% и 85%.

Препоръчва се използването на антиеметици преди и по време на лечението с кризотиниб за предотвратяване на гадене и повръщане. Препоръчват се стандартни антиеметични и антидиарични средства за лечение на стомашно-чревна токсичност. Ако педиатричните пациенти развият гадене степен 3, продължаващо 3 дни, или диария степен 3 или 4 или повръщане въпреки максимално медикаментозно лечение, се препоръчва спиране на приема на кризотиниб до отзвучаване, след което кризотиниб се възстановява със следващото по-ниско дозово ниво. Препоръчват се поддържащи грижи, като хидратация, добавяне на електролити и хранителна поддръжка според клиничните показания (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведени са проучвания за взаимодействие с други лекарствени продукти при възрастни.

Фармакокинетични взаимодействия

Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на кризотиниб

Едновременното прилагане на кризотиниб с мощни СYP3A инхибитори се очаква да повиши плазмените концентрации на кризотиниб. Едновременното прилагане на 150 mg единична перорална доза кризотиниб в присъствието на кетоконазол (200 mg два пъти дневно), силен СYP3A инхибитор, е довело до повишения в системната експозиция на кризотиниб, със стойности на площта под кривата плазмена концентрация - време от време нула до безкрайност (AUC_{inf}) и максималната наблюдавана плазмена концентрация (C_{max}) на кризотиниб, които са съответно приблизително 3,2 пъти и 1,4 пъти над тези, установени при самостоятелно прилагане на кризотиниб.

Едновременното прилагане на повтарящи се дози кризотиниб (250 mg веднъж дневно) с повтарящи се дози итраконазол (200 mg веднъж дневно), мощен СYP3A инхибитор, е довело до повишение на стойностите на AUC_{tau} и C_{max} на кризотиниб в стационарно състояние, които са съответно приблизително 1,6 пъти и 1,3 пъти над стойностите, наблюдавани при самостоятелното прилагане на кризотиниб.

По тази причина едновременното прилагане на силни СYP3A инхибитори (включително, но не само атазанавир, ритонавир, кобицистат, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и еритромицин) трябва да се избягва, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нежелани събития, свързани с кризотиниб (вж. точка 4.4).

Физиологично базирани фармакологични симулации (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) предвиждат 17% увеличение на AUC на кризотиниб в стационарно състояние след лечение с умерени СYP3A инхибитори, дилтиазем или верапамил. По тази причина се препоръчва да се подхожда с внимание при едновременно прилагане на кризотиниб с умерени СYP3A инхибитори.

Грейпфрутът или сокът от грейпфрут също може да повишат плазмените концентрации на кризотиниб и трябва да се избягват (вж. точки 4.2 и 4.4).

Средства, които могат да понижат плазмената концентрация на кризотиниб

Едновременното прилагане на повтарящи се дози кризотиниб (250 mg два пъти дневно) с повтарящи се дози рифампицин (600 mg веднъж дневно), силен СYP3A4 индуктор, е довело съответно до 84% и 79% понижение на стойностите в стационарно състояние, съответно на AUC_{inf} и на C_{max} на кризотиниб, в сравнение със самостоятелното прилагане на кризотиниб. Едновременното прилагане на мощни СYP3A индуктори, включително, но не само, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Ефектът на умерен индуктор, включващ, но без да се ограничава до ефавиренц и рифабутин, не е ясно установен и по тази причина комбинацията с кризотиниб трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременно прилагане с лекарствени продукти, които повишават рН на стомаха

Разтворимостта във вода на кризотиниб зависи от рН, като при ниско (кисело) рН разтворимостта е по-голяма.

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

Прилагането на единична доза 250 mg кризотиниб капсули след лечение с езомепразол 40 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни е имало за резултат намаляване с около 10% на тоталната експозиция на кризотиниба (AUC_{inf}) и липса на промени в пиковата експозиция (C_{max}); стойността на промяната в тоталната експозиция не се счита за клинично значима.

XALKORI гранули в капсули за отваряне

Прилагането на единична доза 250 mg кризотиниб перорални гранули в капсули за отваряне след лечение с езомепразол 40 mg веднъж дневно за 5 дни води до приблизително 19% понижение на AUC_{inf} и 23% понижение на C_{max} на кризотиниб. Степента на промяна на общата експозиция не се счита за клинично значима

Не се налага корекция на началната доза на кризотиниб при прилагането му едновременно със средства, които повишават стомашното pH (например инхибитори на протонната помпа, H₂-блокери или антиацидни средства).

Средства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от кризотиниб

След 28-дневен прием на кризотиниб 250 mg два пъти дневно при пациенти с рак, AUC_{inf} на мидазолам след перорален прием е 3,7 пъти по-висока от тази, получена при самостоятелно прилагане на мидазолам, което предполага, че кризотиниб е умерен инхибитор на CYP3A. По тази причина едновременното прилагане на кризотиниб с CYP3A субстрати с тесен терапевтичен индекс, включително, но не само, алфентанил, цизаприд, циклоспорин, ерго производни, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus и такролимус трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Необходимо е внимателно клинично наблюдение, ако такава комбинация се налага.

Проучвания *in vitro* сочат, че кризотиниб е инхибитор на CYP2B6. Поради това, кризотиниб може би има потенциал да повиши плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц).

In vitro проучвания при човешки хепатоцити показват, че кризотиниб може да индуцира прегнан X рецептор (PXR)- и конститутивен андростан рецептор (CAR)-регулираните ензими (напр. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Не е наблюдавана, обаче, индукция *in vivo* при съвместно прилагане на кризотиниб със субстрата-сонда за CYP3A4 - мидазолам. Трябва да се подхожда с повишено внимание при прилагане на кризотиниб в комбинация с лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез тези ензими. Трябва да се отбележи, че при едновременно прилагане на перорални контрацептиви, ефективността им може да бъде намалена.

In vitro проучванията показват, че кризотиниб е слаб инхибитор на уридин дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT)1A1 и UGT2B7. Поради това, кризотиниб може би има потенциала да повишава плазмените концентрации на прилаганите едновременно с него лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез UGT1A1 (напр. ралтегравир, иринотекан) или UGT2B7 (напр. морфин, налоксон).

Въз основа на *in vitro* проучване, се предвижда кризотиниб да инхибира чревния P-гр. По тази причина прилагането на кризотиниб с лекарствени продукти, които са субстрати на P-гр (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин) може да повиши терапевтичния им ефект и нежеланите реакции. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение, когато кризотиниб се прилага с тези лекарствени продукти.

Кризотиниб е инхибитор на OCT1 и OCT2 *in vitro*. Поради това, кризотиниб може би има потенциал да повишава плазмената концентрация на прилаганите едновременно лекарствени продукти, които са субстрати на OCT1 или на OCT2 (напр. метформин, прокаинамид).

Фармакодинамични взаимодействия

При клиничните проучвания се наблюдава удължен QT интервал с кризотиниб. По тази причина трябва внимателно да се прецени едновременната употреба на кризотиниб с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или лекарствени продукти, които са способни да предизвикат Torsades de pointes (напр. клас IA [хинидин, дизопирамид] или клас III [напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид], метадон, цизаприд, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н.). При комбиниране на такива лекарствени продукти е необходимо мониториране на QT интервала (вж. точки 4.2 и 4.4).

По време на клиничните проучвания се съобщава за брадикардия; по тази причина кризотиниб трябва да се използва внимателно поради риска от прекомерна брадикардия при комбиниране с други средства, предизвикващи брадикардия (напр. недихидропиридинови блокери на калциевите канали като верапамил и дилтиазем, бета блокери, клонидин, гуанфацин, дигоксин, мефлокин, антихолинестерази, пилокарпин) (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване докато приемат XALKORI.

Контрацепция при мъже и жени

По време на терапията и поне 90 дни след приключването ѝ трябва да се използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.5).

Бременност

XALKORI може да увреди плода, когато се прилага на бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Няма данни за употреба на кризотиниб при бременни жени. Този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на майката изисква лечение. Бременна жена или пациентка, забременяла докато е приемала кризотиниб, или лекувани пациенти от мъжки пол, които са партньори на бременни жени, трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали кризотиниб и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Майките трябва да бъдат посъветвани да избягват кърмене, докато приемат XALKORI, поради потенциалната вреда за кърмачето (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Въз основа на неклиничните находки, свързани с безопасността, мъжкият и женският фертилитет могат да бъдат компрометирани от лечението с XALKORI (вж. точка 5.3). И мъжете, и жените трябва да потърсят съвет относно запазване на фертилитета преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

XALKORI повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се подхожда с повишено внимание при шофиране и работа с машини, тъй като пациентът може да получи симптоматична брадикардия (напр. синкоп, замаяност, хипотония), зрително нарушение или умора при прилагане на XALKORI (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC

Данните, описани по-долу, показват експозицията на XALKORI при 1 669 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, които са участвали в 2 рандомизирани проучвания фаза 3 (проучвания 1007 и 1014) и 2 проучвания с едно рамо (проучвания 1001 и 1005), както и при 53 пациенти с ROS1-положителен авансирал NSCLC, участвали в проучването с едно рамо 1001, за общо 1 722 пациенти (вж. точка 5.1). Тези пациенти са получавали начална перорална доза от 250 mg два пъти дневно без прекъсване. В проучване 1014 медианата на продължителността на изпитваното лечение е 47 седмици за пациентите в рамото на кризотиниб (N=171), медианата на продължителността на лечението е 23 седмици за пациентите, преминали от рамото на химиотерапия към прием на кризотиниб (N=109). В проучване 1007 медианата на продължителността на изпитваното лечение е 48 седмици за пациентите в рамото на кризотиниб (N=172). При пациентите с ALK-положителен NSCLC, в проучвания 1001 (N=154) и 1005 (N=1 063), медианата на продължителността на лечението е съответно 57 и 45 седмици. При пациентите с ROS1-положителен NSCLC в проучване 1001 (N=53), медианата на продължителността на лечение е 101 седмици.

Най-сериозните нежелани лекарствени реакции при 1 722 пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC са хепатотоксичност, ИББ/пневмонит, неутропения и удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4). Най-честите нежелани лекарствени реакции ($\geq 25\%$) при пациентите с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC са зрително нарушение, гадене, диария, повръщане, оток, запек, повишени трансаминази, умора, понижен апетит, замаяност и невропатия.

Най-честите нежелани реакции (с честота $\geq 3\%$, по всякаква причина), свързани с прекъсвания на приема, са неутропения (11%), повишени трансаминази (7%), повръщане (5%) и гадене (4%). Най-честите нежелани лекарствени реакции ($\geq 3\%$, честота по всякаква причина), свързани с понижаване на дозата, са повишени трансаминази (4%) и неутропения (3%). Нежелани лекарствени реакции по всякаква причина, свързани с окончателно прекратяване на лечението, се проявяват при 302 (18%) пациенти, като най-честите ($\geq 1\%$) са ИББ (1%) и повишени трансаминази (1%).

Таблица на нежеланите реакции

В Таблица 9 са представени нежеланите реакции, съобщени при 1 722 пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC, приемали кризотиниб в 2 рандомизирани проучвания фаза 3 (1007 и 1014) и 2 клинични проучвания с едно рамо (1001 и 1005) (вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции, изброени в таблица 9, са представени по системо-органен клас и категории по честота, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9. Нежелани реакции, съобщени при клиничните проучвания с кризотиниб при NSCLC (N=1 722)*

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения ^а (22%) Анемия ^б (15%) Левкопения ^в (15%)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит (30%)	Хипофосфатемия (6%)	
Нарушения на нервната система	Невропатия ^г (25%) Дисгеузия (21%)		
Нарушения на очите	Зрително нарушение ^д (63%)		
Сърдечни нарушения	Замаяност ^е (26%) Брадикардия ^ж (13%)	Сърдечна недостатъчност ^з (1%) Удължен QT интервал на електрокардиограмата (4%) Синкоп (3%)	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Интерстициална белодробна болест ^и (3%)	
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане (51%) Диария (54%) Гадене (57%) Запек (43%) Коремна болка ^й (21%)	Езофагит ^к (2%) Диспепсия (8%)	Стомашно-чревна перфорация ^л (< 1%)
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази ^м (32%)	Повишена алкална фосфатаза в кръвта (7%)	Чернодробна недостатъчност (< 1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (13%)		Фоточувствителност (< 1%)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна киста ^н (3%) Повишен креатинин в кръвта ^о (8%)	Остра бъбречна недостатъчност (< 1%) Бъбречна недостатъчност (< 1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток ^п (47%) Умора (30%)		
Изследвания		Понижен тестостерон в кръвта ^р (2%)	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта (< 1%)*

Термините за събития, които представят същото медицинско понятие или заболяване, са групирани заедно и са посочени като една нежелана лекарствена реакция в Таблица 9. Термините, реално съобщени в проучването до датата на заключване на данните и допринасящи за съответната нежелана лекарствена реакция, са дадени в скоби, както е посочено по-долу.

* Креатин фосфокиназа не е стандартно лабораторно изследване в клиничните изпитвания на кризотиниб.

- а. Неутропения (фебрилна неутропения, неутропения, понижен общ брой неутрофили)
- б. Анемия (анемия, понижен хемоглобин, хипохромна анемия)
- в. Левкопения (левкопения, понижен брой бели кръвни клетки)
- г. Невропатия (усещане за парене, дизестезия, мравучкане, разстройство на походката, хиперестезия, хипоестезия, хипотония, двигателно нарушение, мускулна атрофия, мускулна слабост, невралгия, неврит, периферна невропатия, невротоксичност, парестезия, периферна моторна невропатия, периферна сензорномоторна невропатия, периферна сензорна невропатия, парализа на перонеалния нерв, полиневропатия, сетивно нарушение, усещане за парене на кожата)
- д. Зрително нарушение (диплопия, виждане на ореол около светлинни източници, фотофобия, фотопсия, замъглено зрение, понижена зрителна острота, повишена яркост на образите, зрително нарушение, палинопсия, мътнини в стъкловидното тяло)
- е. Замайност (нарушение на равновесието, замаяност, постурална замаяност, пресинкоп)
- ж. Брадикардия (брадикардия, понижена сърдечна честота, синусова брадикардия)
- з. Сърдечна недостатъчност (сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, намалена фракция на изтласкване, левокамерна недостатъчност, белодробен оток). При всички клинични проучвания (n=1 722) 19 (1,1%) пациенти, лекувани с кризотиниб, получават сърдечна недостатъчност от която и да е степен, при 8 (0,5%) пациенти тя е от степен 3 или 4, а при 3 (0,2%) пациенти настъпва летален изход.
- и. Интерстициална белодробна болест (остър респираторен дистрес синдром, алвеолит, интерстициална белодробна болест, пневмонит)
- й. Коремна болка (коремна дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, болезненост в корема)
- к. Езофагит (езофагит, езофагеална язва)
- л. Стомашно-чревна перфорация (стомашно-чревна перфорация, чревна перфорация, перфорация на дебелото черво)
- м. Повишени трансаминази (повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими, отклонения в чернодробната функция, отклонения в чернодробните функционални показатели, повишени трансаминази)
- н. Бъбречна киста (бъбречен абсцес, бъбречна киста, кръвоизлив от бъбречна киста, инфекция на бъбречна киста)
- о. Повишен креатинин в кръвта (повишен креатинин в кръвта, понижен бъбречен креатининов клирънс)
- п. Оток (оток на лицето, генерализиран оток, локално подуване, локализиран оток, оток, периферен оток, периорбитален оток)
- р. Понижен тестостерон в кръвта (понижен тестостерон в кръвта, хипогонадизъм, вторичен хипогонадизъм)

Резюме на профила на безопасност при педиатрични пациенти

Популацията за анализ за безопасност при 110 педиатрични пациенти с всички типове тумори (възраст от 1 до < 18 години), която включва 41 пациенти с рецидивиращ или рефрактерен системен ALK-положителен ALCL или неоперабилен, рецидивиращ или рефрактерен ALK-положителен IMT, е базирана на пациенти, които получават кризотиниб в 2 проучвания с едно рамо – проучване 0912 (n = 36) и проучване 1013 (n = 5). В проучване 0912 пациентите получават кризотиниб с начална доза 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² или 365 mg/m² два пъти дневно. В проучване 1013 кризотиниб се прилага с начална доза 250 mg два пъти дневно. Общата популация включва 25 педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL на възраст от 3 до < 18 години и 16 педиатрични пациенти с ALK-положителен IMT на възраст от 2 до < 18 години. Опитът от употребата на кризотиниб при педиатрични пациенти в различните подгрупи (възраст, пол и раса) е ограничен и не позволява да бъдат направени категорични заключения. Профилът на безопасност съвпада в различните подгрупи по възраст, пол и раса, въпреки че има малки разлики в честотата на нежеланите реакции в рамките на всяка подгрупа. Най-честите нежелани реакции (≥ 80%), съобщавани във всички подгрупи (по възраст, пол и раса), са повишени трансаминази, повръщане, неутропения, гадене, диария и левкопения. Най-честата сериозна нежелана реакция (90%) е неутропения.

Медианата на продължителността на лечението при педиатрични пациенти с всички типове тумори е 2,8 месеца. Окончателно прекратяване на лечението поради нежелано събитие настъпва при 11 (10%) пациенти. Прекъсване на приема и понижаване на дозата се съобщава съответно при 47 (43%) и 15 (14%). Най-честите нежелани реакции (> 60%) са повишени трансаминази, повръщане, неутропения, гадене, диария и левкопения. Най-честата сериозна нежелана реакция степен 3 или 4 ($\geq 40\%$) е неутропения.

Медианата на продължителността на лечението при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL е 5,1 месеца. Окончателно прекратяване на лечението поради нежелано събитие настъпва при 1 пациент (4%). Единадесет от 25 (44%) пациенти с ALK-положителен ALCL прекратяват окончателно кризотиниб поради последваща трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT). Прекъсване на приема и понижаване на дозата се съобщава съответно при 17 (68%) и 4 (16%) пациенти. Най-честите нежелани реакции ($\geq 80\%$) са диария, повръщане, повишени трансаминази, неутропения, левкопения и гадене. Най-честите сериозни нежелани реакции степен 3 или 4 ($\geq 40\%$) са неутропения, левкопения и лимфопения.

Медианата на продължителността на лечението при педиатрични пациенти с ALK-положителен IMT е 21,8 месеца. Окончателно прекратяване на лечението поради нежелано събитие настъпва при 4 (25%) пациенти. Прекъсване на приема и понижаване на дозата се съобщава съответно при 12 (75%) и 4 (25%) пациенти. Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 80\%$) са неутропения, гадене и повръщане. Най-честата сериозна нежелана реакция степен 3 или 4 ($\geq 40\%$) е неутропения.

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или с ALK-положителен IMT като цяло съвпада с профила на безопасност, установен при възрастни с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC, с известни вариации в честотата. Неутропения, левкопения и диария степен 3 или 4 се съобщават като нежелани реакции с висока честота (разлика от $\geq 10\%$) при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT, отколкото при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC. Възрастта, съпътстващите и основните заболявания са различни в тези 2 популации, което може да обясни разликите в честотата.

Нежеланите реакции при педиатрични пациенти с всички типове тумори изброени в Таблица 10 са представени по системно-органен клас и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 10. Нежелани реакции, съобщени при педиатрични пациенти (N = 110)

	Всички типове тумори (N = 110)	
Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения ^a (71%) Левкопения ^b (63%) Анемия ^a (52%) Тромбоцитопения ^c (21%)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипофосфатемия (30%) Намален апетит (39%)	
Нарушения на нервната система	Невропатия ^d (26%) Дизгеузия (10%)	
Нарушения на очите	Нарушение на зрението ^e (44%)	
Сърдечни нарушения	Брадикардия ^ж (14%) Замаяност (16%)	Удължен QT на електрокардиограма (4%)

	Всички типове тумори (N = 110)	
Системо-органен клас	Много чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане (77%) Диария (69%) Гадене (71%) Запек (31%) Диспепсия (10%) Коремна болка ³ (43%)	Езофагит (4%)
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази ^и (87%) Повишена алкална фосфатаза в кръвта (19%)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив (3%)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта (45%)	
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Оток ^и (20%) Умора (46%)	

Дата за заключване на данните: 03 септември 2019 г.

Термините за събития, които представляват едно и също медицинско понятие или заболяване, са групирани заедно и са съобщени като една нежелана лекарствена реакция в Таблица 10. Термините, съобщени в действителност в проучванията до датата на заключване на данните и допринасящи за съответната нежелана лекарствена реакция, са представени в скоби, както е посочено по-долу.

- а. Неутропения (фебрилна неутропения, неутропения, понижен брой на неутрофилите)
- б. Левкопения (левкопения, понижен брой на белите кръвни клетки)
- в. Анемия (анемия, макроцитна анемия, мегалобластна анемия, хемоглобин, понижен хемоглобин, хиперхромна анемия, хипохромна анемия, хипопластична анемия, микроцитна анемия, нормохромна нормоцитна анемия)
- г. Тромбоцитопения (понижен брой на тромбоцитите, тромбоцитопения)
- д. Невропатия (усещане за парене, нарушена походка, мускулна слабост, парестезия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия)
- е. Зрително нарушение (фотофобия, фотопсия, замъглено зрение, намалена зрителна острота, зрително нарушение, плаващи частици в стъкловидното тяло)
- ж. Брадикардия (брадикардия, синусова брадикардия)
- з. Коремна болка (коремна дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, болезненост на корема)
- и. Повишени трансаминази (повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гамаглутамил трансфераза)
- й. Оток (оток на лицето, локализиран оток, периферен оток, периорбитален оток)

Въпреки че не всички нежелани реакции, установени в популацията на възрастните пациенти, са наблюдавани в клинични изпитвания при педиатрични пациенти, същите нежелани реакции при възрастни пациенти трябва да се имат предвид при педиатрични пациенти. При педиатрични пациенти трябва да се имат предвид същите предупреждения и предпазни мерки като при възрастни пациенти.

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатотоксичност

Пациентите трябва да се проследяват за хепатотоксичност и да се лекуват, както е посочено в точки 4.2 и 4.4.

Възрастни пациентите с NSCLC

Наблюдавана е индуцирана от лекарствения продукт хепатотоксичност с фатален край при 0,1% от 1 722 възрастни пациенти с NSCLC, лекувани с кризотиниб в клиничните проучвания. Едновременно повишаване на ALT и/или AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ и на общия билирубин $\geq 2 \times \text{ULN}$ без значителни повишения на алкална фосфатаза ($\leq 2 \times \text{ULN}$) е наблюдавано при по-малко от 1% от

пациентите, лекувани с кризотиниб.

Повишение на ALT или AST до степен 3 или 4 е наблюдавано при съответно 187 (11%) и 95 (6%) от възрастните пациенти. При 17 (1%) пациенти се е наложило окончателно прекратяване на лечението поради повишени трансаминази, което предполага, че тези събития като цяло могат да бъдат овладени посредством модифициране на дозировката, както е посочено в Таблица 4 (вж. точка 4.2). В рандомизирано проучване 1014 фаза 3 е наблюдавано повишение на ALT или AST до степен 3 или 4 при 15% и 8% от пациентите, приемащи кризотиниб, спрямо 2% и 1% от приемащите химиотерапия. В рандомизирано проучване 1007 фаза 3 повишение на ALT или AST до степен 3 или 4 е наблюдавано при 18% и 9% от пациентите, приемащи кризотиниб, и 5% и < 1% от приемащите химиотерапия.

Повишаването на трансаминазите като цяло настъпва през първите 2 месеца от лечението. В проучванията с кризотиниб при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC медианата на времето до поява на повишение на трансаминазите от степен 1 или 2 е 23 дни. Медианата на времето до поява на повишение на трансаминазите от степен 3 или 4 е 43 дни.

Повишенията на трансаминазите от степен 3 и 4 като цяло са обратими при прекъсване на приема. В проучванията с кризотиниб при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC (N=1 722) понижаване на дозата, свързано с повишение на трансаминазите, има при 76 (4%) от пациентите. При 17 (1%) пациенти се е наложило окончателно прекратяване на лечението.

Педиатрични пациенти

В клинични проучвания при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори, лекувани с кризотиниб, съответно 70% и 75% от пациентите са с повишени AST и ALT, като повишенията са степен 3 и 4 при съответно 7% и 6% от пациентите.

Стомашно-чревни ефекти

Поддържащите грижи трябва да включват употреба на антиеметични лекарствени продукти. За допълнителни поддържащи грижи при педиатрични пациенти вижте точка 4.4.

Възрастни пациентите с NSCLC

Гадене (57%), диария (54%), повръщане (51%) и запек (43%) са най-често съобщаваните стомашно-чревни събития с всякаква етиология при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC. Повечето събития са леки до умерени по тежест. Медианата на времето до поява на гадене и повръщане е 3 дни, като честотата на тези събития намалява след 3 седмици лечение. Медианата на времето до поява за диария и запек е съответно 13 и 17 дни. Общото подкрепящо лечение за тях трябва да включва употребата съответно на стандартни антидиарийни и лаксативни лекарствени продукти.

В клиничните проучвания при възрастни пациенти с NSCLC, лекувани с кризотиниб, са съобщени случаи на стомашно-чревна перфорация. Има съобщения за летални случаи при стомашно-чревна перфорация по време на употребата на кризотиниб след разрешаването му за употреба (вж. точка 4.4).

Педиатрични пациенти

В клинични изпитвания повръщане (77%), диария (69%), гадене (71%), коремна болка (43%) и запек (31%) са най-често съобщаваните стомашно-чревни събития с всякаква етиология при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори, лекувани с кризотиниб. При пациентите с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT, лекувани с кризотиниб, най-често съобщаваните стомашно-чревни събития с всякаква етиология са повръщане (95%), диария (85%), гадене (83%), коремна болка (54%) и запек (34%) (вж. точка 4.4). Кризотиниб може да предизвика тежка стомашно-чревна токсичност при педиатрични пациенти с ALCL или IMT (вж. точка 4.4).

Удължаване на QT интервала

Удължаване на QT интервала може да доведе до аритмии и е рисков фактор за внезапна смърт. Удължаването на QT интервала може да се прояви клинично като брадикардия, замаяност и синкоп. Нарушения на електролитния баланс, дехидратация и брадикардия може допълнително да повишат риска от удължаване на QTc интервала и поради това се препоръчва периодически проследяване на ЕКГ и нивата на електролитите при пациенти със СЧ токсичност (вж. точка 4.4).

Възрастни пациентите с NSCLC

В проучванията при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC QTcF (QT, коригиран по метода на Fridericia) ≥ 500 msec е регистриран при съответно 34 (2,1%) от 1 619 пациенти с поне 1 оценка на ЕКГ след определяне на изходните стойности, като максимално повишение спрямо изходната стойност на QTcF ≥ 60 msec е наблюдавано при 79 (5,0%) от 1 585 пациенти с поне 1 оценка на ЕКГ след определяне на изходните стойности. Удължаване на QT от степен 3 или 4 с всякаква етиология е съобщено при 27 (1,6%) от 1 722 пациенти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.2).

При ЕКГ подпроучване с едно рамо при възрастни пациенти (вж. точка 5.2), с използване на заслепени ръчни измервания на ЕКГ, единадесет (21%) пациенти са имали повишение в стойността на QTcF спрямо изходната стойност от ≥ 30 до < 60 msec и при един пациент (2%) е имало повишение над изходната стойност ≥ 60 msec. Не е имало пациенти с максимална стойност на QTcF ≥ 480 msec. Централният анализ на тенденцията показва, че най-голямото средно изменение спрямо изходната стойност на QTcF е 12,3 msec (95% CI 5,1-19,5 msec, средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS) от дисперсионния анализ (ANOVA)) и се проявило на 6-ия час след приемане на лекарството в ден 1 от цикъл 2. Всички горни граници на 90% CI за LS средно изменение от изходната стойност на QTcF във всички времеви точки на ден 1 от цикъл 2 са < 20 msec.

Педиатрични пациенти

В клиничните проучвания с кризотиниб при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори, се съобщава за удължаване на QT интервала на електрокардиограма при 4% от пациентите.

Брадикардия

Едновременно използване на лекарствени продукти, свързани с брадикардия, трябва да бъде внимателно преценено. Пациентите, които проявяват симптоматична брадикардия, трябва да бъдат лекувани според препоръките в точки „Промяна на дозата“ и „Предупреждения и предпазни мерки“ (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Възрастни пациенти с NSCLC

В проучвания на кризотиниб при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC е наблюдавана брадикардия с всякаква етиология при 219 (13%) от 1 722 пациенти, лекувани с кризотиниб. Повечето събития са леки по тежест. Общо 259 (16%) от 1 666 пациенти с най-малко 1 оценка на жизнените показатели след изходното ниво имат пулс < 50 удара в минута.

Педиатрични пациенти

В клинични проучвания на кризотиниб при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори брадикардия с всякаква етиология се съобщава при 14% от пациентите, включително брадикардия степен 3 при 1% от пациентите.

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Пациенти с белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит трябва да бъдат наблюдавани. Трябва да се изключат други потенциални причини за ИББ/пневмонит (вж. точки 4.2 и 4.4).

Възрастни пациентите с NSCLC

При пациентите, лекувани с кризотиниб, могат да се проявят тежки, животозастрашаващи или фатални случаи на ИББ/пневмонит. В проучванията при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC (N=1 722) 50 (3%) пациенти, лекувани с кризотиниб, имат ИББ от различни степени с всякаква етиология, включително 18 (1%) пациенти със степен 3 или 4 и 8 (< 1%) с летални случаи. Съгласно оценката на независима комисия за преглед (independent review committee, IRC) на пациентите с ALK-положителен NSCLC (N=1 669), 20 (1,2%) пациенти имат ИББ/пневмонит, включително 10 (< 1%) пациенти с летален изход. Тези случаи като цяло настъпват в рамките на 3 месеца след началото на лечението.

Педиатрични пациенти

ИББ/пневмонит се съобщава в клинични проучвания на кризотиниб при педиатрични пациенти с различни типове тумори при 1 пациент (1%) - пневмонит степен 1.

Ефекти върху зрението

Препоръчва се офталмологична оценка, ако зрителното нарушение персистира или се влоши. При педиатрични пациенти трябва да се правят проследяващи офталмологични прегледи (вж. точки 4.2 и 4.4).

Възрастни пациентите с NSCLC

В клинични проучвания с кризотиниб при възрастни пациенти с ALK-положителен авансирал ROS1-положителен NSCLC (N=1 722) се съобщава за нарушение на зрителното поле степен 4 със загуба на зрение при 4 (0,2%) пациенти. Атрофия на зрителния нерв и нарушение на зрителния нерв са съобщени като потенциални причини за загуба на зрение (вж. точка 4.4).

Зрително нарушение с всякаква етиология и всякаква степен, най-често зрително увреждане, фотопсия, замъглено зрение и мътнини в стъкловидното тяло, е установено при 1 084 (63%) от 1 722 възрастни пациенти, лекувани с кризотиниб. От 1 084-те пациенти със зрително нарушение при 95% има събития, които са леки по тежест. При 7 (0,4%) пациенти има временно прекратяване на лечението, а при 2 (0,1%) – понижаване на дозата поради зрително нарушение. При нито един от 1 722 пациенти, лекувани с кризотиниб, не се е наложило окончателно прекратяване на лечението с кризотиниб поради зрително нарушение.

Въз основа на Въпросника за оценка на зрителните симптоми (VSAQ-ALK) възрастните пациенти, лекувани с кризотиниб в проучвания 1007 и 1014, съобщават по-висока честота на зрителни нарушения в сравнение с лекуваните с химиотерапия. Като цяло появата на зрителните нарушения е в рамките на първата седмица от приложението на лекарствения продукт. Повечето пациенти в рамото на кризотиниб в рандомизирани проучвания 1007 и 1014 фаза 3 (> 50%) съобщават зрителни нарушения, които се проявяват с честота от 4 до 7 дни всяка седмица, продължават до 1 минута и имат леко или нямат никакво въздействие (оценка 0 до 3 от максимум 10) върху ежедневните дейности, обхванати от въпросника VSAQ-ALK.

Проведено е офталмологично подпроучване с използване на специфични офталмологични оценки в определени времеви точки върху NSCLC, които са получавали кризотиниб 250 mg два пъти дневно. Тридесет и осем (70,4%) от тези 54 възрастни пациенти са получили нежелано събитие, класифицирано по системо-органен клас като „нарушения на очите“, възникнало поради някаква причина по време на лечението, като от тях на 30 пациенти е проведен очен преглед. От тези 30 пациенти, някакъв вид офталмологична аномалия е съобщена при 14 (36,8%) пациенти и липса на офталмологична находка е установена при 16 (42,1%) пациенти. Най-честите находки са били установени с биомикроскоп (21,1%), фундоскопия (15,8%) и тест за зрителна острота (13,2%). Съществуващи отпреди офталмологични аномалии и съпътстващи медицински състояния, които биха могли да са допринасящи за офталмологичните находки, са установени при много пациенти, но убедителна причинно-следствена връзка с кризотиниб не е установена. Не е имало находки, свързани с броя на клетките в стъкловидното тяло и Тиндаловия ефект в предната камера. Никое от

зрителните нарушения, свързани с кризотиниб, не се оказва свързано с промени в най-добре коригираната зрителна острота, стъкловидното тяло, ретината или очния нерв.

При възрастни пациенти с нововъзникнала загуба на зрение степен 4 лечението с кризотиниб трябва да се прекрати и трябва да се извърши офталмологична оценка.

Педиатрични пациенти

В клинични проучвания на кризотиниб при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори зрително нарушение се съобщава при 48 (44%) пациенти. Най-честите зрителни симптоми са замъглено зрение (20%) и зрително нарушение (11%).

В клинични проучвания на кризотиниб при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT зрително нарушение се съобщава при 25 (61%) пациенти. От педиатричните пациенти, които получават зрителни нарушения, един пациент с IMT е развил нарушение на зрителния нерв при миопия степен 3, което е присъствало като степен 1 на изходното ниво. Най-честите зрителни симптоми са замъглено зрение (24%), зрително нарушение (20%), фотопсия (17%) и плаващи частици в стъкловидното тяло (15%). Всички са степен 1 или 2.

Ефекти върху нервната система

Възрастни пациентите с NSCLC

Невропатия с всякаква етиология, както е описано в Таблица 9, се проявява при 435 (25%) от 1 722 възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC, лекувани с кризотиниб. При тези проучвания също много често се съобщава дисгеузия, като тежестта ѝ е основно от степен 1.

Педиатрични пациенти

В клинични проучвания на кризотиниб при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори невропатия и дисгеузия се съобщава съответно при 26% и 9% от пациентите.

Бъбречна киста

При пациентите, които развият бъбречни кисти, трябва да се обмисли периодично наблюдение с образни изследвания и анализ на урината.

Възрастни пациентите с NSCLC

Комплексни бъбречни кисти с всякаква етиология са наблюдавани при 52 (3%) от 1 722 възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC, лекувани с кризотиниб. При някои пациенти се наблюдава разпространение на локалните кисти извън бъбреците.

Педиатрични пациенти

В клинични проучвания на кризотиниб при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори не се съобщава за бъбречна киста.

Неутропения и левкопения

Трябва да се проследява пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки, според клиничната необходимост, с по-често изследване, ако се наблюдават отклонения степен 3 или 4, или при поява на треска или инфекция. За пациенти, при които се наблюдават отклонения при хематологични лабораторни изследвания, вижте точка 4.2.

Възрастни пациентите с NSCLC

В проучванията при възрастни пациенти с ALK-положителен авансирал или ROS1-положителен NSCLC (N=1 722) неутропения от степен 3 или 4 е наблюдавана при 212 (12%) от пациентите, лекувани с кризотиниб. Медианата на времето до поява на неутропения от каквато и да било степен е 89 дни. Неутропенията е свързана с понижаване на дозата или окончателно прекратяване на лечението при съответно 3% и < 1% от пациентите.

По-малко от 0,5% от пациентите развиват фебрилна неутропения при клиничните проучвания с кризотиниб.

В проучванията при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC (N=1 722) левкопения от степен 3 или 4 е наблюдавана при 48 (3%) пациенти, лекувани с кризотиниб. Медианата на времето до поява на левкопения от каквато и да било степен е 85 дни.

Левкопенията е свързана с понижаване на дозата при < 0,5% от пациентите, като при никой от пациентите няма окончателно прекратяване на лечението с кризотиниб поради левкопения.

В клиничните проучвания на кризотиниб при възрастни пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен авансирал NSCLC са наблюдавани преходи към понижаване на левкоцитите и неутрофилите от степен 3 или 4 с честота съответно 4% и 13%.

Педиатрични пациенти

В клинични проучвания на кризотиниб при 110 педиатрични пациенти с различни типове тумори се съобщава за неутропения при 71% от пациентите, включително неутропения степен 3 или 4, наблюдавана при 58 пациенти (53%). Фебрилна неутропения се наблюдава при 4 пациенти (3,6%). Левкопения се съобщава при 63% от пациентите, включително левкопения степен 3 или 4, наблюдавана при 18 пациенти (16%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Лечението на предозиране с лекарствения продукт се състои от общи поддържащи мерки. Няма антидот за XALKORI.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори; АТС код: L01ED01.

Механизъм на действие

Кризотиниб е селективен нискомолекулен инхибитор на тирозин киназата на ALK рецептора (RTK) и онкогенните му варианти (напр. случаи на ALK фузия и избрани ALK мутации). Кризотиниб е също така инхибитор на RTK на хепатоцитния растежен фактор (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) и на RTK на Recepteur d'Origine Nantais (RON). Кризотиниб показва зависимо от концентрацията инхибиране на киназната активност на ALK, ROS1 и c-Met при биохимични тестове, и инхибира фосфорилирането и модулира киназа-зависимите фенотипове при анализи на клетъчна основа. Кризотиниб показва мощно и селективно инхибиране на растежа и индуцира апоптоза при туморни клетъчни линии със случаи на ALK фузия (включително ехинодерм микротубул-асоцииран протеин-подобен 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, [EML4]-ALK и нуклеофосмин (nucleophosmin, [NPM]-ALK), ROS1 фузионни събития или на амплификация на *ALK* или *MET* генния locus. Кризотиниб показва противотуморна ефикасност, включително подчертана циторедуктивна противотуморна активност при мишки с туморни ксенографи, които експресират ALK фузионни протеини.

Противотумурната ефикасност на кризотиниб е дозо-зависима и корелира с фармакодинамичното инхибиране на фосфорилирането на ALK фузионни протеини (включително EML4-ALK и NPM-ALK) при тумори *in vivo*. Кризотиниб също така показва подчертана противотуморна активност при проучвания с ксенографти от мишки, където туморите са генерирани с използване на панел от NIH-3T3 клетъчни линии, модифицирани да експресират ключови ROS1 фузии, идентифицирани в човешки тумори. Антитуморната активност на кризотиниб е дозо-зависима и демонстрира корелация с инхибирането на ROS1 фосфорилирането *in vivo*. *In vitro* проучванията при 2 клетъчни линии, получени от ALCL (SU-DHL-1 и Karpas-299, и двете съдържащи NPM-ALK) показват, че кризотиниб може да индуцира апоптоза, като при Karpas-299 клетки кризотиниб инхибира пролиферацията и ALK-медираните сигнали при дози, които може да постигат в клинични условия. *In vivo* данните, получени в Karpas-299 модел, показват пълна регресия на тумора при доза 100 mg/kg веднъж дневно.

Клинични проучвания

Нелекуван преди това ALK-положителен авансирал NSCLC – рандомизирано проучване 1014 фаза 3

Ефикасността и безопасността на кризотиниб при лечението на пациенти с ALK-положителен метастатичен NSCLC, които не са приемали предходно системно лечение за авансирало заболяване, са демонстрирани в международно, рандомизирано, открито проучване 1014.

Пълната популация за анализ включва 343 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, доказан посредством флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) преди рандомизацията: 172 пациенти са рандомизирани на кризотиниб и 171 – на химиотерапия (пеметрексед + карбоплатин или цисплатин, до 6 цикъла на лечение). Демографските и болестните характеристики на общата популация в проучването са 62% жени, медиана на възрастта 53 години, изходен функционален статус по Източна кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 или 1 (95%), 51% от бялата и 46% от монголоидната раса, 4% настоящи пушачи, 32% бивши пушачи и 64% никога непушили. Болестните характеристики на общата популация в проучването са метастатично заболяване при 98% от пациентите, 92% от туморите на пациентите са класифицирани хистологично като аденокарцином, като 27% от пациентите са с мозъчни метастази.

Пациентите са могли да продължат лечението с кризотиниб след момента на прогресия на заболяването, определена посредством Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), по усмотрение на изследователя, ако при пациента продължава да има клинична полза. Шестдесет и петима от 89 (73%) пациенти, лекувани с кризотиниб, и 11 от 132 (8,3%) лекувани с химиотерапия продължават лечението в продължение на най-малко 3 седмици след обективна прогресия на заболяването. Пациентите, рандомизирани на химиотерапия, са могли да преминат на кризотиниб при прогресия на заболяването, определена посредством RECIST и потвърдена посредством независим преглед на образното изследване (IRR). Сто четиридесет и четири (84%) пациенти в химиотерапевтичното рамо впоследствие приемат лечение с кризотиниб.

Кризотиниб значимо удължава преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS) – основната цел на проучването, в сравнение с химиотерапията съгласно оценката посредством IRR. Ползата от кризотиниб по отношение на PFS е сходна в подгрупите по изходни характеристики на пациентите, като възраст, пол, раса, тютюнопушене, време от поставянето на диагнозата, общо състояние по ECOG и наличие на мозъчни метастази. Наблюдава се числено подобрение на общата преживяемост (OS) при пациентите, лекувани с кризотиниб, въпреки че това подобрение не е статистически значимо. Данните относно ефикасността от рандомизирано проучване 1014 фаза 3 са обобщени в Таблица 11, а кривите на Kaplan-Meier за PFS и OS са показани съответно на Фигури 1 и 2.

Таблица 11. Резултати за ефикасността от рандомизирано проучване 1014 фаза 3 (пълна популация за анализ) при пациенти с нелекуван преди това ALK-положителен авансирал NSCLC*

Параметър на отговора	Кризотиниб (N=172)	Химиотерапия (N=171)
Преживяемост без прогресия (въз основа на IRR)		
Брой със събитие, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
HR (95% CI) ^б	0,45 (0,35, 0,60)	
р-стойност ^в	< 0,0001	
Обща преживяемост ^г		
Брой смъртни случаи, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Медиана на OS в месеци (95% CI)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95% CI) ^б	0,76 (0,55, 1,05)	
р-стойност ^в	0,0489	
Вероятност за 12-месечна преживяемост, ^г % (95% CI)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Вероятност за 18-месечна преживяемост, ^г % (95% CI)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Вероятност за 48-месечна преживяемост, ^г % (95% CI)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Степен на обективен отговор (въз основа на IRR)		
Степен на обективен отговор, % (95% CI)	74% (67, 81)	45% ^е (37, 53)
р-стойност ^е	< 0,0001	
Продължителност на отговора		
Месеци ^ж (95% CI)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Съкращения: CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; IRR = независим преглед на образното изследване; N/n=брой пациенти; NR = не е достигнато; PFS = преживяемост без прогресия; ORR = степен на обективен отговор; OS = обща преживяемост.

* PFS, степен на обективен отговор и продължителност на отговора са базирани на датата на заключване на данните 30 ноември 2013 г.; OS се основава на дата на последна визита на последния пациент 30 ноември 2016 г. и е базирана на проследяване с медиана от приблизително 46 месеца.

а. Медианата на PFS е 6,9 месеца (95% CI: 6,6, 8,3) за пеметрексед/цисплатин (HR = 0,49; р-стойност < 0,0001 за кризотиниб в сравнение с пеметрексед/цисплатин) и 7,0 месеца (95% CI: 5,9, 8,3) за пеметрексед/карбоплатин (HR = 0,45; р-стойност < 0,0001 за кризотиниб в сравнение с пеметрексед/карбоплатин).

б. Въз основа на стратифициран анализ на пропорционалните рискове по Cox.

в. Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест (1-странен).

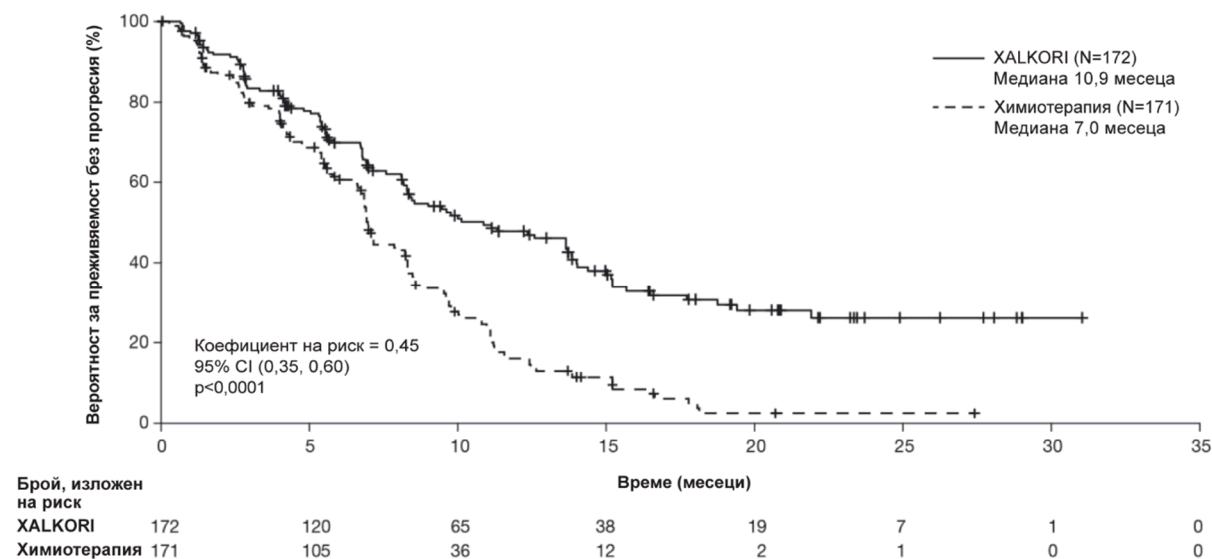
г. Актуализирано въз основа на окончателния анализ на OS. Анализът на OS не е коригиран спрямо потенциално смущаващите ефекти от преминаването към другото лечение (144 [84%] пациенти в химиотерапевтичното рамо впоследствие приемат лечение с кризотиниб).

д. ORR са 47% (95% CI: 37, 58) за пеметрексед/цисплатин (р-стойност < 0,0001 в сравнение с кризотиниб) и 44% (95% CI: 32, 55) за пеметрексед/карбоплатин (р-стойност < 0,0001 в сравнение с кризотиниб).

е. Въз основа на стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel (2-странен).

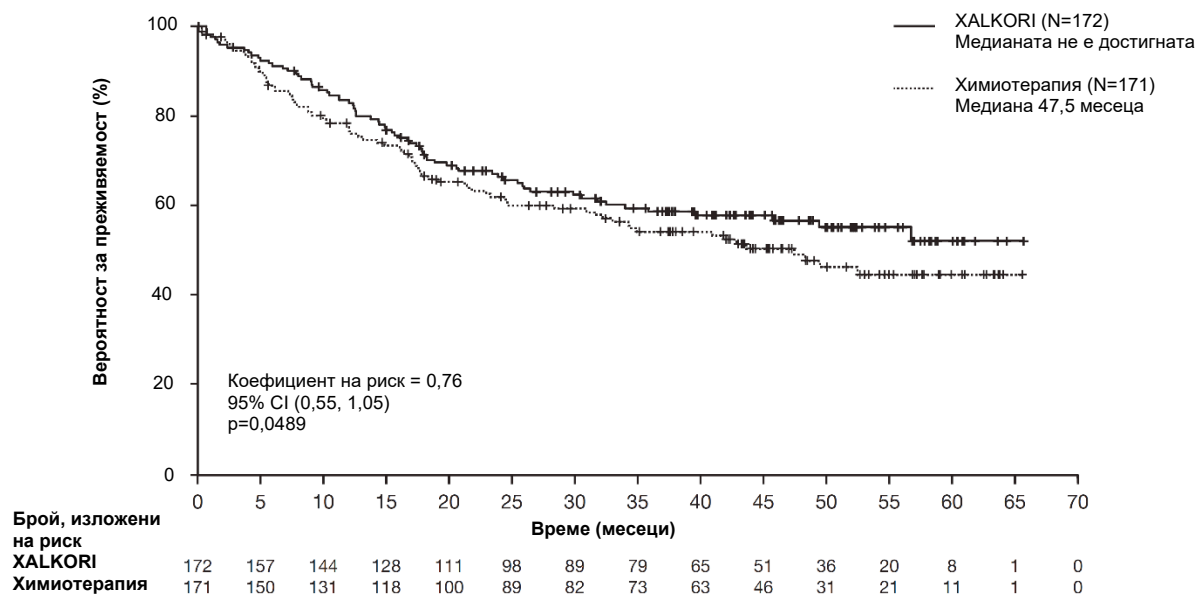
ж. Изчислено посредством метода на Kaplan-Meier.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия (въз основа на IRR) според рамото на лечение в рандомизирано проучване 1014 фаза 3 (пълна популация за анализ) при пациенти с нелекуван преди това ALK-положителен авансирал NSCLC



Съкращения: CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; p = p-стойност

Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според рамото на лечение в рандомизирано проучване 1014 фаза 3 (пълна популация за анализ) при пациенти с нелекуван преди това ALK-положителен авансирал NSCLC



Съкращения: CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; p = p-стойност

При пациентите с вече лекувани мозъчни метастази на изходно ниво, медианата на интракраниалното време до прогресия (IC-TTP) е 15,7 месеца за рамото на кризотиниб (N=39) и 12,5 месеца за химиотерапевтичното рамо (N=40) (HR = 0,45 (95% CI: 0,19, 1,07); 1-странна p-стойност = 0,0315). При пациентите без мозъчни метастази на изходно ниво, медианата на IC-TTP не е достигната нито в рамото на кризотиниб (N=132), нито в химиотерапевтичното рамо (N=131) (HR = 0,69 (95% CI: 0,33, 1,45); 1-странна p-стойност = 0,1617).

Съобщените от пациентите симптоми и общата оценка за QOL са събрани посредством EORTC QLQ-C30 и модулът му относно карцинома на белия дроб (EORTC QLQ-LC13). Общо 166 пациенти в рамото на кризотиниб и 163 пациенти в химиотерапевтичното рамо попълват въпросниците EORTC QLQ-C30 и LC13 на изходно ниво и на поне 1 визита след изходната. Значително по-голямо подобрене в общата оценка за QOL се наблюдава в рамото на кризотиниб в сравнение с химиотерапевтичното рамо (обща разлика в скората спрямо изходните оценки 13,8; p -стойност $< 0,0001$).

Времето до влошаване (TTD) е предварително определено като първата проява на ≥ 10 -точково увеличение в оценките спрямо изходното ниво по отношение на симптомите болка в гръдния кош, кашлица или диспнея съгласно оценката посредством EORTC QLQ-LC13.

Кризотиниб води до полза по отношение на симптомите чрез значително удължаване на TTD в сравнение с химиотерапията (медиана 2,1 месеца спрямо 0,5 месеца, HR = 0,59, 95% CI: 0,45, 0,77, p -стойност от коригиран логаритмичен рангов 2-странен тест на Hochberg = 0,0005).

Вече лекуван ALK-положителен авансирал NSCLC – рандомизирано проучване 1007 фаза 3
Ефикасността и безопасността на кризотиниб при лечението на пациенти с ALK-положителен метастатичен NSCLC, които са приемали предходно системно лечение за авансирало заболяване, са демонстрирани при международно, рандомизирано, открито проучване 1007.

Пълната популация за анализ включва 347 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, доказан посредством FISH преди рандомизацията. Сто седемдесет и трима (173) пациенти са рандомизирани на кризотиниб и 174 пациенти – на химиотерапия (пеметрексед или доцетаксел). Демографските и болестните характеристики на общата популация в проучването са 56% жени, медиана на възрастта 50 години, изходно общо състояние по ECOG 0 (39%) или 1 (52%), 52% от бялата и 45% от монголоидната раса, 4% настоящи пушачи, 33% бивши пушачи и 63% никога непушили, метастатично заболяване при 93% от пациентите, като 93% от туморите на пациентите са класифицирани хистологично като аденокарцином.

Пациентите са могли да продължат лечението, към което са били рандомизирани, след момента на прогресия на заболяването, определена посредством RECIST, по усмотрение на изследователя, ако се счита, че при пациента продължава да има клинична полза. Петдесет и осем от 84 (69%) пациенти, лекувани с кризотиниб, и 17 от 119 (14%) лекувани с химиотерапия продължават лечението за най-малко 3 седмици след обективна прогресия на заболяването. Пациентите, рандомизирани на химиотерапия, са могли да преминат на лечение с кризотиниб при прогресия на заболяването, определена посредством RECIST и потвърдена посредством IRR.

Кризотиниб значимо удължава PFS – основната цел на проучването, в сравнение с химиотерапията съгласно оценката посредством IRR. Ползата от кризотиниб по отношение на PFS е сходна в подгрупите изходни характеристики на пациентите, като например възраст, пол, раса, тютюнопушене, време от поставянето на диагнозата, общо състояние по ECOG, наличие на мозъчни метастази и предходно лечение с EGFR TKI.

Данните относно ефикасността от проучване 1007 са обобщени в Таблица 12, а кривите на Kaplan-Meier за PFS и OS са показани съответно на Фигури 3 и 4.

Таблица 12. Резултати за ефикасността от рандомизирано проучване 1007 фаза 3 (пълна популация за анализ) при пациенти с вече лекуван ALK-положителен авансирал NSCLC*

Параметър на отговора	Кризотиниб (N=173)	Химиотерапия (N=174)
Преживяемост без прогресия (въз основа на IRR)		
Брой със събитие, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Вид събитие, n (%)		
Прогресиращо заболяване	84 (49%)	119 (68%)
Смърт без обективна прогресия	16 (9%)	8 (5%)
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95% CI) ^б	0,49 (0,37; 0,64)	
p-стойност ^в	< 0,0001	
Обща преживяемост ^г		
Брой смъртни случаи, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Медиана на OS в месеци (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI) ^б	0,85 (0,66; 1,10)	
p-стойност ^в	0,1145	
Вероятност за 6-месечна преживяемост ^д , % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Вероятност за 1-годишна преживяемост ^д , % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Степен на обективен отговор (въз основа на IRR)		
Степен на обективен отговор, % (95% CI)	65% (58, 72)	20% ^е (14, 26)
p-стойност ^ж	< 0,0001	
Продължителност на отговора		
Медиана ^д , месеци (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Съкращения: CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; IRR = независим преглед на образното изследване; N/n=брой пациенти; PFS = преживяемост без прогресия; ORR = степен на обективен отговор; OS = обща преживяемост.

* PFS, степен на обективен отговор и продължителност на отговора се основават на данните, събрани към 30 март 2012 г. (дата на заключване на данните); OS се основава на данните, събрани към 31 август 2015 г. (дата на заключване на данните).

а. Медианата на PFS е 4,2 месеца (95% CI: 2,8; 5,7) за пеметрексед (HR=0,59; p-стойност = 0,0004 за кризотиниб в сравнение с пеметрексед) и 2,6 месеца (95% CI: 1,6; 4,0) за доцетаксел (HR=0,30; p-стойност < 0,0001 за кризотиниб в сравнение с доцетаксел).

б. Въз основа на стратифициран анализ на пропорционалните рискове по Cox.

в. Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест (1-странен).

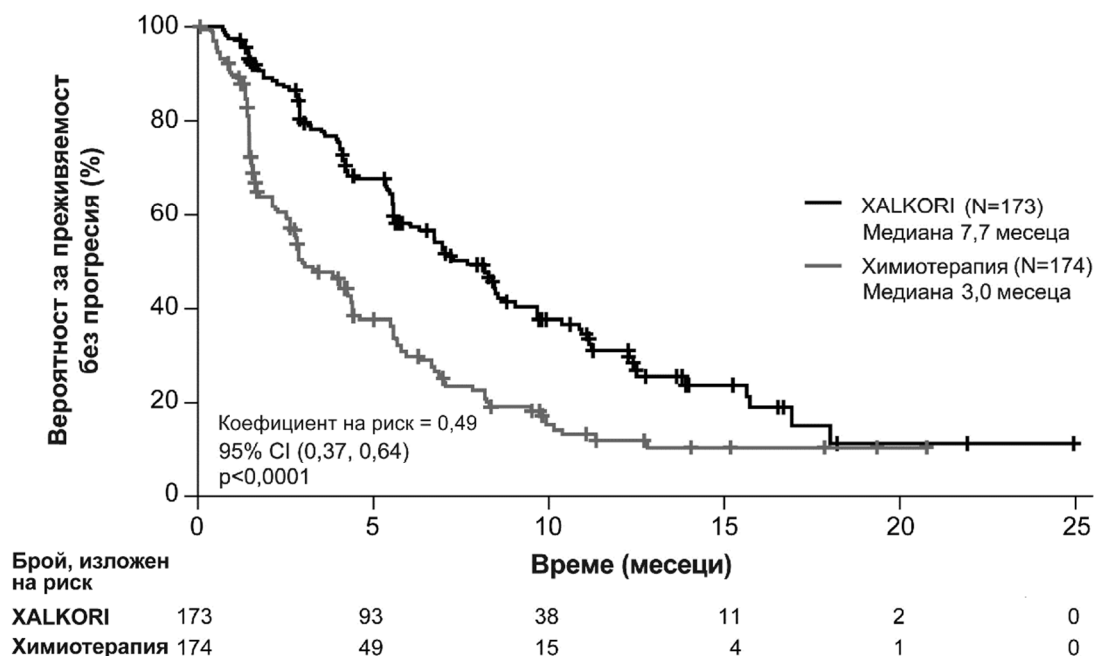
г. Актуализиран въз основа на окончателния анализ на OS. Окончателният анализ на OS не е коригиран спрямо потенциално смущаващите ефекти от преминаването към другото лечение (154 [89%] пациенти получават последващо лечение с кризотиниб).

д. Изчислено посредством метода на Kaplan-Meier.

е. ORR са 29% (95% CI: 21, 39) за пеметрексед (p-стойност < 0,0001 в сравнение с кризотиниб) и 7% (95% CI: 2, 16) за доцетаксел (p-стойност < 0,0001 в сравнение с кризотиниб).

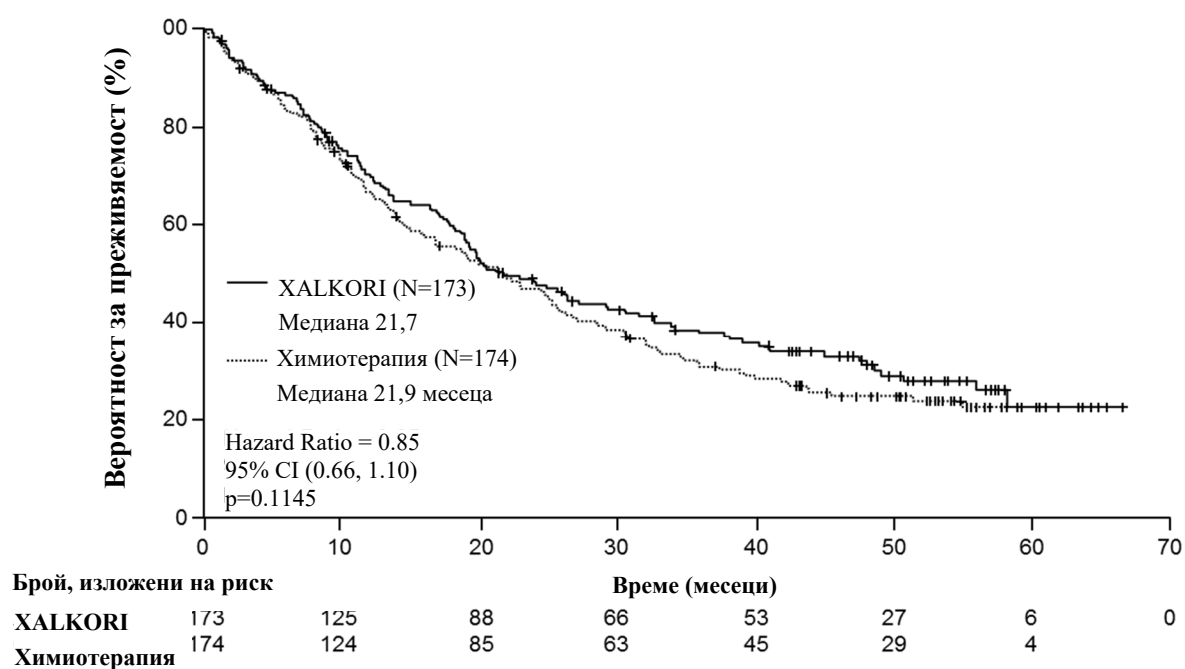
ж. Въз основа на стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel (2-странен).

Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия (въз основа на IRR) според рамото на лечение в рандомизирано проучване 1007 фаза 3 (анализ на цялата популация) при пациенти с вече лекуван ALK-положителен авансирал NSCLC



Съкращения: CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; p = p-стойност

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според рамото на лечение в рандомизирано проучване 1007 фаза 3 (анализ на цялата популация) при пациенти с вече лекуван ALK-положителен авансирал NSCLC



Съкращения: CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; p = p-стойност

В рандомизирано проучване 1007 фаза 3 са включени 52 пациенти, лекувани с кризотиниб, и 57 лекувани с химиотерапия с вече лекувани или нелекувани асимптоматични мозъчни метастази. Степента на контрол на интракраниалното заболяване (IC-DCR) на седмица 12 е съответно 65% и 46% за лекуваните с кризотиниб и пациентите на химиотерапия.

Съобщените от пациентите симптоми и общата оценка за QOL са събрани посредством EORTC QLQ-C30 и модулът му относно карцинома на белия дроб (EORTC QLQ-LC13) на изходно ниво (ден 1 от цикъл 1) и ден 1 от всеки следващ цикъл на лечение. Общо 162 пациенти в рамото на кризотиниб и 151 в химиотерапевтичното рамо са попълнили въпросниците EORTC QLQ-C30 и LC-13 на изходно ниво и на поне една визита след изходната.

Кризотиниб води до полза по отношение на симптомите като значително удължава времето до влошаване (медиана 4,5 месеца спрямо 1,4 месеца) при пациентите, съобщили симптоми - болки в гръдния кош, диспнея или кашлица, в сравнение с химиотерапията (HR 0,50; 95% CI: 0,37; 0,66; p-стойност < 0,0001 от коригиран логаритмичен рангов 2-странен тест на Hochberg).

Кризотиниб демонстрира значимо по-голямо подобрение спрямо изходната стойност в сравнение с химиотерапията по отношение на алопекцията (цикли 2 до 15; p-стойност < 0,05), кашлицата (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,0001), диспнеята (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,0001), хемоптизата (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,05), болката в ръката или рамото (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,0001), болките в гръдния кош (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,0001) и болките в други части на тялото (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,05). Кризотиниб води до значимо по-малко влошаване спрямо изходната стойност на периферната невропатия (цикли 6 до 20; p-стойност < 0,05), дисфагията (цикли 5 до 11; p-стойност < 0,05) и разраняването на устата (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,05) в сравнение с химиотерапията.

Кризотиниб води до ползи по отношение на общото качество на живот със значимо по-голямо подобрение спрямо изходната стойност в рамото на кризотиниб в сравнение с химиотерапевтичното рамо (цикли 2 до 20; p-стойност < 0,05).

Проучвания с едно рамо при ALK-положителен авансирал NSCLC

Самостоятелната употреба на кризотиниб при лечението на ALK-положителен авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб е изследвана в 2 международни, проучвания с едно рамо (проучвания 1101 и 1005). От пациентите, включени в проучванията, тези, описани по-долу, са били подложени на предходно системно лечение за локално авансирало или метастатично заболяване. Първичната крайна точка за ефикасност и при двете проучвания е степен на обективен отговор (objective response rate, ORR) съгласно RECIST.

Общо 149 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC, включително 125 пациенти с лекуван преди това ALK-положителен авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб, са включени в проучване 1001 към момента на заключване на данните за анализ на PFS и ORR. Демографските и болестните характеристики са 50% жени, медиана на възрастта 51 години, изходно общо състояние по ECOG 0 (32%) или 1 (55%), 61% от кавказката и 30% от монголоидната раса, по-малко от 1% настоящи пушачи, 27% бивши пушачи, 72% никога непушили, 94% метастатично заболяване, като 98% от карциномите са класифицирани хистологично като аденокарцином. Медианата на продължителността на лечението е 42 седмици.

Общо 934 пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC са лекувани с кризотиниб в проучване 1005 към момента на заключване на данните за анализ на PFS и ORR. Демографските и болестните характеристики са 57% жени, медиана на възрастта 53 години, изходно общо състояние по ECOG 0/1 (82%) или 2/3 (18%), 52% от кавказката и 44% от монголоидната раса, 4% настоящи пушачи, 30% бивши пушачи, 66% никога непушили, 92% метастатично заболяване, като 94% от карциномите са класифицирани хистологично като аденокарцином. Медианата на продължителността на лечението на тези пациенти е 23 седмици. Пациентите са могли да продължат лечението след момента на прогресия на заболяването,

определена посредством RECIST, по усмотрение на изследователя. Седемдесет и седем от 106 пациенти (73%) продължават лечението с кризотиниб в продължение на най-малко 3 седмици след обективна прогресия на заболяването.

Данните относно ефикасността от проучвания 1001 и 1005 са представени в Таблица 13.

Таблица 13. Резултати за ефикасност при проучвания 1001 и 1005 за ALK-положителен авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб

Параметър за ефикасност	Проучване 1001	Проучване 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a
Степен на обективен отговор ^б [% (95% CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Време до туморен отговор [медиана (граница)], седмици	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3, 49)
Продължителност на отговор ^в [медиана (95% CI)], седмици	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36, 54)
Преживяемост без прогресия ^в [медиана (95% CI)], месеци	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^г
	N=154 ^а	N=905 ^а
Брой смъртни случаи, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Обща преживяемост ^в [медиана (95% CI)], месеци	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Съкращения: CI = доверителен интервал; N/n=брой пациенти; PFS = Преживяемост без прогресия.

а. По датите на заключване на данните 01.06.2011 г. (проучване 1001) и 15.02.2012 г. (проучване 1005).

б. Трима пациенти не са подлежали на оценка на отговора в проучване 1001 и 42 – в проучване 1005.

в. Изчислено по метода на Kaplan-Meier.

г. Данните относно PFS от проучване 1005 включват 807 пациенти в популацията за анализ на безопасността, които са установени посредством FISH теста (дата на заключване на данните 15.02.2012 г.).

д. По дата на заключване на данните 30.11.2013 г.

ROS1-положителен авансирал NSCLC

Самостоятелната употреба на кризотиниб при лечението на ROS1-положителен авансирал NSCLC е изследвана в многоцентровото, международно проучване с едно рамо 1001. Към момента на заключване на данните в проучването са включени общо 53 пациенти с ROS1-положителен авансирал NSCLC, включително 46 пациенти с лекуван преди това ROS1-положителен авансирал NSCLC и ограничен брой пациенти (N=7) без предходно системно лечение. Първичната крайна точка за ефикасност е ORR съгласно RECIST. Вторичните крайни точки включват време до туморен отговор (TTR), продължителност на отговора (DoR), PFS и OS. Пациентите получават кризотиниб 250 mg перорално два пъти дневно.

Демографските характеристики са: 57% жени; медиана на възрастта 55 години; функционален статус по ECOG на изходно ниво 0 или 1 (98%) или 2 (2%), 57% от европейската раса и 40% от азиатски произход; 25% бивши пушачи и 75%, които никога не са пушили. Характеристиките на заболяването са: 94% метастатично заболяване, 96% аденокарциномна хистология и 13% без предходно системно лечение за метастатично заболяване.

В проучване 1001 се изисква пациентите да са с авансирал ROS1-положителен авансирал NSCLC преди включването в клиничното проучване. При повечето пациенти ROS1-положителен NSCLC е идентифициран чрез FISH. Медианата на продължителността на лечение е 22,4 месеца (95% CI: 15,0; 35,9). Има 6 пълни отговора и 32 частични отговора за ORR от 72% (95% CI: 58%, 83%). Медианата на DR е 24,7 месеца (95% CI: 15,2; 45,3).

Петдесет процента от обективните туморни отговори са постигнати през първите 8 седмици на лечение. Медианата на PFS към момента на заключване на данните е 19,3 месеца (95% CI: 15,2; 39,1). Медианата на OS към датата на заключване на данните е 51,4 месеца (95% CI: 29,3, NR).

Данните за ефикасност при пациентите с ROS1-положителен авансирал NSCLC от

проучване 1001 са представени в Таблица 14.

Таблица 14. Резултати за ефикасност при ROS1-положителен авансирал NSCLC от проучване 1001

Параметър за ефикасност	Проучване 1001 N=53 ^a
Степен на обективен отговор [% (95% CI)]	72 (58, 83)
Време до туморен отговор [медиана (диапазон)] седмици	8 (4, 104)
Продължителност на отговора ^b [медиана (95% CI)] месеци	24,7 (15,2; 45,3)
Преживяемост без прогресия ^b [медиана (95% CI)] месеци	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [медиана (95% CI)] месеци	51,4 (29,3, NR)

Съкращения: CI=доверителен интервал; N=брой пациенти; NR=не е достигнат; OS=обща преживяемост OS е базирана на проследяване с медиана приблизително 63 месеца.

а. Към датата на заключване на данните 30 юни 2018 г.

б. Оценено чрез метода на Kaplan-Meier.

Неаденокарциномна хистология

Двадесет и един пациенти с нелекуван преди това и 12 пациенти с вече лекуван ALK-положителен NSCLC с неаденокарциномна хистология са включени съответно в рандомизирани проучвания 1014 и 1007 фаза 3. Подгрупите в тези проучвания са твърде малки, за да се стигне до надеждни заключения. Трябва да се отбележи, че в проучване 1007 към рамото на кризотиниб не са рандомизирани пациенти с SCC хистология, а в проучване 1014 не са рандомизирани пациенти с SCC, поради основания на пеметрексед режим, използван за сравнение.

Информация е налична от 45 пациенти с оценен отговор с вече лекуван недребноклетъчен карцином на белия дроб от неаденокарциномен тип (включително 22 пациенти с SCC) при проучване 1005. Частичен отговор е наблюдаван при 20 от 45 пациенти с NSCLC от неаденокарциномен тип с степен на обективен отговор 44% и 9 от 22 пациенти с SCC NSCLC с степен на обективен отговор от 41%, като и двете стойности са по-малки от честотата на обективен отговор, съобщена при проучване 1005 (54%) за всички пациенти.

Повторно лечение с кризотиниб

Няма данни относно безопасността и ефикасността на повторното лечение с кризотиниб при пациенти, които са го приемали при предишни линии на лечение.

Старческа възраст

От 171 пациенти с ALK-положителен NSCLC, лекувани с кризотиниб в рандомизирано проучване 1014 фаза 3, 22 (13%) са били на възраст 65 и повече години и от 109 ALK-положителни пациенти, лекувани с кризотиниб и преминали към химиотерапевтичното рамо, 26 (24%) са били на възраст 65 и повече години. От 172 ALK-положителни пациенти, лекувани с кризотиниб в рандомизирано проучване 1007 фаза 3, 27 (16%) са били на възраст 65 и повече години. От 154 и 1 063 ALK-положителен NSCLC пациенти в проучванията с едно рамо 1001 и 1005, 22 (14%) и 173 (16%) са били съответно на 65 и повече години. При пациентите с ALK-положителен NSCLC честотата на нежелани реакции като цяло е сходна при пациентите на възраст < 65 години и тези на възраст ≥ 65 години, с изключение на оток и запек, които се съобщават с по-голяма честота (разлика от ≥ 15%) в проучване 1014 сред пациентите на възраст ≥ 65 години, лекувани с кризотиниб. В рамото на кризотиниб в рандомизирани проучвания 1007 и 1014 фаза 3 и проучване 1005 с едно рамо няма пациенти, които са били на възраст > 85 години. В проучване 1001 с едно рамо от

154 пациенти има един ALK-положителен пациент на възраст > 85 години (вж. също точки 4.2 и 5.2). От 53 пациенти с ROS1-положителен NSCLC в проучването с едно рамо 1001, 15 (28%) са на 65 или повече години. В проучване 1001 няма ROS1-положителни пациенти на възраст > 85 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кризотиниб са установени при педиатрични пациенти с рецидивиращ или рефрактерен системен ALK-положителен ALCL на възраст от 3 до < 18 години или с неоперабилен рецидивиращ или рефрактерен ALK-положителен IMT на възраст от 2 до < 18 години (вж. точки 4.2 и 4.8). Липсват данни за безопасността или ефикасността на лечението с кризотиниб при педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL на възраст под 3 години или педиатрични пациенти с ALK-положителен IMT на възраст под 2 години.

Педиатрични пациенти с ALK-положителен ALCL (вж. точки 4.2 и 5.2)

Употребата на кризотиниб като самостоятелно средство за лечение на педиатрични пациенти с рецидивиращ или рефрактерен системен ALK-положителен ALCL е проучена в проучване 0912 (n = 22). Всички включени пациенти са получавали предходно системно лечение за тяхното заболяване: 14 са получили 1 предходна линия на системно лечение, 6 са получили 2 предходни линии на системно лечение, а 2 са получили повече от 2 предходни линии на системно лечение. От 22 пациенти, включени в проучване 0912, 2 са получили предходна трансплантация на костен мозък. Понастоящем няма налични клинични данни при педиатрични пациенти, на които е направена трансплантация на хемопоестични стволови клетки (HSCT) след лечение с кризотиниб. Пациентите с първични или метастатични тумори на централната нервна система (ЦНС) са изключени от проучването. Включените в проучване 0912 22 пациенти получават начална доза кризотиниб 280 mg/m² (16 пациенти) или 165 mg/m² (6 пациенти) два пъти дневно. Крайните точки за ефикасност в проучване 0912 включват ORR, TTR и DoR съгласно независимия преглед. Медианата на времето за проследяване е 5,5 месеца.

Демографските характеристики са 23% от женски пол; медиана на възрастта 11 години; 50% от бялата раса и 9% от азиатски произход. Изходният функционален статус според измереното чрез скората за игра по Lansky (Lansky Play Score) (пациенти ≤ 16 години) или функционалния скор по Karnofsky (Karnofsky Performance Score) (пациенти > 16 години) е 100 (50% от пациентите) или 90 (27% от пациентите). Включването на пациентите по възраст е 4 пациенти от 3 до < 6 години, 11 пациенти от 6 до < 12 години и 7 пациенти от 12 до < 18 години. В проучването не са включени пациенти на възраст под 3 години.

Данните за ефикасност, оценени чрез независим преглед, са представени в Таблица 15.

Таблица 15. Резултати за ефикасност при системен ALK-положителен ALCL от проучване 0912

Параметър за ефикасност ^а	N = 22 ^б
ORR, [% (95% CI)] ^в	86 (67, 95)
Пълен отговор, n (%)	17 (77)
Частичен отговор, n (%)	2 (9)
TTR ^г	
Медиана (диапазон) в месеци	0,9 (0,8; 2,1)
DoR ^{г,д}	
Медиана (диапазон) в месеци	3,6 (0,0; 15,0)

Съкращения: CI = доверителен интервал; DoR = продължителност на отговора; N/n = брой пациенти; ORR = честота на обективен отговор; TTR = време до отговор на тумора.

а. Според оцененото от независим комитет за преглед с използване на критериите за отговор по класификацията на Lugano.

б. Дата на заключване на данните 19 януари 2018 г.

Параметър за ефикасност^а	N = 22^б
--	---------------------------

- в. 95% CI въз основа на метода за скор на Wilson.
- г. Изчислено с използване на дескриптивна статистика.
- д. Десет от 19 (53%) пациенти продължават към трансплантация на хемопоеитични стволови клетки след поява на обективен отговор. DoR при пациенти, на които е направена трансплантация, е цензуриран по време на последната оценка на тумора преди трансплантацията.

Педиатрични пациенти с ALK-положителен ИМТ (вж. точки 4.2 и 5.2)

Употребата на кризотиниб като самостоятелно средство за лечение на педиатрични пациенти с неоперабилен рецидивиращ или рефрактерен ALK-положителен ИМТ е проучена в проучване 0912 (n = 14). На повечето включени пациенти (12 от 14) е била направена хирургична операция (8 пациенти) или са получили предходно системно лечение (7 пациенти: 5 са получили 1 предходна линия на системно лечение, 1 е получил 2 предходни линии на системно лечение, а 1 е получил повече от 2 предходни линии на системно лечение) за това заболяване. Пациенти с първични или метастатични тумори на ЦНС са изключени от проучването. Включените в проучване 0912 14 пациенти получават начална доза кризотиниб 280 mg/m² (12 пациенти), 165 mg/m² (1 пациент) или 100 mg/m² (1 пациент) два пъти дневно. Крайните точки за ефикасност в проучване 0912 включват ORR, TTR и DoR съгласно независим преглед. Медианата на времето за проследяване е 17,6 месеца.

Демографските характеристики са 64% от женски пол; медиана на възрастта 6,5 години; 71% от бялата раса. Изходният функционален статус според измереното чрез скор за игра по Lansky (Lansky Play Score) (пациенти ≤ 16 години) или функционалния скор по Karnofsky (Karnofsky Performance Score) (пациенти > 16 години) е 100 (71% от пациентите) или 90 (14% от пациентите), или 80 (14% от пациентите). Включването на пациентите по възраст е 4 пациенти от 2 до < 6 години, 8 пациенти от 6 до < 12 години и 2 пациенти от 12 до < 18 години. В проучването не са включени пациенти на възраст под 2 години.

Данните за ефикасност, оценени чрез независим преглед, са представени в Таблица 16.

Таблица 16. Резултати за ефикасността при ALK-положителен ИМТ от проучване 0912

Параметър за ефикасност^а	N = 14^б
ORR, [% (95% CI)] ^в	86 (60, 96)
Пълен отговор, n (%)	5 (36)
Частичен отговор, n (%)	7 (50)
TTR ^г	
Медиана (диапазон) в месеци	1,0 (0,8; 4,6)
DoR ^{г,д}	
Медиана (диапазон) в месеци	14,8 (2,8; 48,9)

Съкращения: CI = доверителен интервал; DoR = продължителност на отговора; N/n = брой пациенти; ORR = честота на обективен отговор; TTR = време до отговор на тумора.

- а. Според оцененото от Независим комитет за преглед.
- б. Дата на заключение на данните 19 януари 2018 г.
- в. 95% CI въз основа на метода за скор на Wilson.
- г. Изчислено с използване на дескриптивна статистика.
- д. Никой от 12-те пациенти с обективен отговор на тумора няма прогресия на заболяването при проследяване и DoR е цензуриран към момента на последната оценка на тумора.

Педиатрични пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с XALKORI във всички подгрупи на педиатричната популация при недребноклетъчен карцином на белия дроб (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на кризотиниб са охарактеризирани при възрастни, освен ако конкретно не е посочено друго при педиатрични пациенти.

Абсорбция

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

След единична перорална доза, приложена на гладно, кризотиниб се абсорбира с медиана на времето до достигане на пикови концентрации от 4 до 6 часа. При двукратен дневен прием, стационарно състояние се достига в рамките на 15 дни. Абсолютната бионаличност на кризотиниб е определена на 43% след прием на единична 250 mg перорална доза.

При прилагане на 250 mg единична доза на здрави доброволци е установено, че богата на мазнини храна понижава AUC_{inf} и C_{max} на кризотиниб с около 14% . Кризотиниб може да се прилага със или без храна (вж. точка 4.2).

XALKORI гранули в капсули за отваряне

След единична перорална доза, приложена на гладно, кризотиниб гранули в капсули за отваряне е биоеквивалентен на кризотиниб капсули.

При прилагане на кризотиниб перорални гранули в капсули за отваряне с богата на мазнини/ висококалорична храна AUC_{inf} и C_{max} на кризотиниб намаляват с приблизително съответно 15% и 23% в сравнение със същата лекарствена форма, приложена на гладно. Кризотиниб гранули в капсули за отваряне може да се прилага със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средно геометричният обем на разпределение (V_{ss}) на кризотиниб е 1 772 l след интравенозно прилагане на доза от 50 mg, което показва екстензивно разпределение от плазмата в тъканите.

Свързването на кризотиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е 91% и е независимо от концентрацията на лекарствения продукт. *In vitro* проучванията предполагат, че кризотиниб е субстрат на гликопротеин Р (Р-gp).

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че CYP3A4/5 са основните ензими, включени в метаболитния клирънс на кризотиниб. Основните метаболитни пътища при хора са окисляване на пиперидиновия пръстен до кризотиниб лактам и *O*-деалкилиране с последващо конюгиране фаза 2 на *O*-деалкилираните метаболити.

In vitro проучванията при човешки чернодробни микrozоми показват, че кризотиниб е зависим от времето инхибитор на CYP2B6 и CYP3A (вж. точка 4.5). *In vitro* проучванията показват, че е малко вероятно да настъпят клинични лекарствени взаимодействия като резултат от кризотиниб- медирано инхибиране на метаболизма на лекарствените продукти, субстрати на CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6.

Проучвания *in vitro* показват, че кризотиниб е слаб инхибитор на UGT1A1 и UGT2B7 (вж. точка 4.5).

Въпреки това проучвания *in vitro* показват, че няма вероятност от клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство” в резултат от кризотиниб-медирано инхибиране на метаболизма на лекарствени продукти, които са субстрати на UGT1A4, UGT1A6 или UGT1A9.

In vitro проучванията при човешки хепатоцити показват, че е малко вероятно клиничните лекарствени взаимодействия да настъпят в резултат от кризотиниб-медирана индукция на метаболизма на лекарствени продукти, субстрати на CYP1A2.

Елиминиране

След единична доза кризотиниб, привидният плазмен терминален полуживот при пациенти е 42 часа.

След прилагане на 250 mg единична доза радиоизотопно маркиран кризотиниб на здрави индивиди, 63% и 22% от приложената доза е открита в изпражненията и съответно в урината. Непромененият кризотиниб представлява приблизително 53% и 2,3% от приложената доза съответно в изпражненията и в урината.

Едновременно прилагане с лекарствени продукти, които са субстрати на транспортери

Кризотиниб е *in vitro* инхибитор на гликопротеин Р (P-gp). По тази причина кризотиниб може да има потенциала да повишава плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp (вж. точка 4.5).

Кризотиниб е инхибитор на OCT1 и OCT2 *in vitro*. Поради това, кризотиниб може би има потенциал да повишава плазмената концентрация на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които са субстрати на OCT1 или на OCT2 (вж. точка 4.5).

In vitro кризотиниб не инхибира човешките транспортни протеини за чернодробно поемане - органичния анионен транспортиращ полипептид (OATP)1B1 или OATP1B3, нито транспортните протеини за бъбречно поемане - органичния анионен транспортер (OAT)1 или OAT3 в клинично значими концентрации. По тази причина не е вероятно клиничните лекарствени взаимодействия да настъпят като резултат от кризотиниб-медирано инхибиране на чернодробното или бъбречно поемане на лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортни протеини.

Ефект върху други транспортни протеини

In vitro, кризотиниб в клинично приложими концентрации не е инхибитор на експортната помпа за жлъчни соли (Bile Salt Export Pump, BSEP).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Чернодробно увреждане

Кризотиниб се метаболизира основно в черния дроб. Пациентите с леко (или AST > ULN и общ билирубин ≤ ULN, или каквато и да е стойност на AST и общ билирубин > ULN, но ≤ 1,5 × ULN), умерено (каквато и да е стойност на AST и общ билирубин > 1,5 × ULN и ≤ 3 × ULN) или тежко (каквато и да е стойност на AST и общ билирубин > 3 × ULN) чернодробно увреждане или нормална (AST и общ билирубин ≤ ULN) чернодробна функция, които са съответстващи контроли за леко или умерено чернодробно увреждане, са включени в открито, нерандомизирано клинично проучване (проучване 1012), въз основа на класификацията на NCI.

След прилагане на кризотиниб 250 mg два пъти дневно при пациентите с леко чернодробно увреждане (N=10) се наблюдава сходна системна експозиция на кризотиниб в стационарно състояние в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (N=8) с геометрични средни съотношения за площта под кривата плазмена концентрация-време като дневна експозиция в стационарно състояние (AUC_{daily}) и C_{max} съответно 91,1% и 91,2%. Не се препоръчва корекция на началната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане.

След прилагане на кризотиниб 200 mg два пъти дневно при пациентите с умерено чернодробно увреждане (N=8) се наблюдава по-висока системна експозиция на кризотиниб в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (N=9) на същото дозово ниво със средни геометрични съотношения на AUC_{daily} и C_{max} от съответно 150% и 144%. Системната експозиция на кризотиниб при пациентите с умерено чернодробно увреждане при доза 200 mg два пъти дневно е сравнима с наблюдаваната при пациентите с нормална чернодробна функция при доза 250 mg два пъти дневно със средни геометрични съотношения за AUC_{daily} и C_{max} съответно 114% и 109%.

Параметрите на системната експозиция на кризотиниб AUC_{daily} и C_{max} при пациентите с тежко чернодробно увреждане (N=6), получаващи доза 250 mg кризотиниб веднъж дневно, са приблизително съответно 64,7% и 72,6% от тези при пациентите с нормална чернодробна функция, получаващи доза 250 mg два пъти дневно.

Препоръчва се корекция на дозата кризотиниб, когато се прилага при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Пациенти с леко ($60 \leq CL_{cr} < 90$ ml/min) и умерено ($30 \leq CL_{cr} < 60$ ml/min) бъбречно увреждане са включени в еднораменни проучвания 1001 и 1005. Направена е оценка на ефектите на бъбречната функция, определена чрез измерения на изходно ниво CL_{cr} (креатининов клирънс), върху наблюдаваните най-ниски концентрации при стационарно състояние ($C_{trough, ss}$) на кризотиниба. При проучване 1001 коригираните средногеометрични стойности на плазмените $C_{trough, ss}$ при пациентите с леко (N=35) и умерено (N=8) бъбречно увреждане са били съответно с 5,1% и 11% по-високи, отколкото стойностите при пациентите с нормална бъбречна функция. При проучване 1005 коригираните средногеометрични стойности на $C_{trough, ss}$ на кризотиниб в групите с леко (N=191) и умерено (N=65) бъбречно увреждане са били съответно с 9,1% и 15% по-високи, отколкото стойностите при пациенти с нормална бъбречна функция. Освен това, популационният фармакокинетичен анализ, при който са използвани данни от проучвания 1001, 1005 и 1007, показва, че CL_{cr} не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кризотиниб. Поради малката стойност на увеличение на експозицията на кризотиниб (5%- 15%) не се препоръчва корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

След прилагане на 250 mg единична доза на пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30$ ml/min), неналагащо перитонеална диализа или хемодиализа, AUC_{inf} и C_{max} на кризотиниб са се повишили съответно с 79% и 34%, в сравнение с тези при пациенти с нормална бъбречна функция. Препоръчва се корекция на дозата на кризотиниб, когато се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане, неналагащо перитонеална диализа или хемодиализа (вж. точка 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация пациенти с рак

При схема на прилагане 280 mg/m² два пъти дневно (приблизително 2 пъти препоръчителната доза за възрастни) наблюдаваната концентрация на кризотиниб преди следващата доза (C_{trough}) в стационарно състояние е сходна, независимо от квартилите за телесно тегло. Наблюдаваната средна C_{trough} в стационарно състояние при педиатрични пациенти при 280 mg/m² два пъти дневно е 482 ng/ml, докато наблюдаваната C_{trough} в стационарно състояние при възрастни пациенти с рак при 250 mg два пъти дневно в различни клинични проучвания варира от 263 до 316 ng/ml.

При педиатрични пациенти телесното тегло оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на кризотиниб, като при пациенти с по-високо телесно тегло се наблюдават по-ниски експозиции на кризотиниб.

Възраст

Според популационния фармакокинетичен анализ, при който са използвани данни при възрастни от проучвания 1001, 1005 и 1007, възрастта няма ефект върху фармакокинетиката на кризотиниб (вж. точки 4.2 и 5.1).

Телесно тегло и пол

Според популационния фармакокинетичен анализ, при който са използвани данни при възрастни от проучвания 1001, 1005 и 1007, телесното тегло и полът нямат клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на кризотиниб.

Етнически произход

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от проучвания 1001, 1005 и 1007 прогнозната площ под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{ss}) в стационарно състояние (95% CI) е с 23%-37% по-висока при пациентите от азиатски (N=523) отколкото при тези от неазиатски произход (N=691).

В проучванията при пациенти с ALK-положителен авансирал NSCLC (N=1 669) следните нежелани реакции се съобщават с абсолютна разлика от $\geq 10\%$ при пациенти от азиатски произход (N=753), отколкото при пациенти от неазиатски произход (N=916): повишени трансаминази, понижен апетит, неутропения и левкопения. Не се съобщават нежелани лекарствени реакции с абсолютна разлика от $\geq 15\%$.

Гериатрична популация

Данните при тази група пациенти са ограничени (вж. точки 4.2 и 5.1). Според популационния фармакокинетичен анализ, при който са използвани данни от проучвания 1001, 1005 и 1007, възрастта няма ефект върху фармакокинетиката на кризотиниб.

Сърдечна електрофизиология

Потенциалът за удължаване на QT интервала на кризотиниб е оценен при пациенти с ALK-положителен или ROS1-положителен NSCLC, които са получавали кризотиниб 250 mg два пъти дневно. Серийни ЕКГ в три екземпляра са събирани след единична доза и при стационарно състояние, за да се оцени ефектът на кризотиниб върху QT интервалите. Установено е, че 34 от 1 619 пациенти (2,1%), с поне 1 оценка на ЕКГ след изходното ниво, са имали $QTcF \geq 500$ msec и 79 от 1 585 пациенти (5,0%) с оценка на ЕКГ на изходното ниво, и поне 1 след изходното ниво, са имали повишение спрямо изходната стойност на $QTcF \geq 60$ msec, установено чрез автоматична оценка на ЕКГ (вж. точка 4.4).

При 52 пациенти с ALK-положителен NSCLC, приемали 250 mg кризотиниб два пъти дневно, е проведено ЕКГ подпроучване с използване на заслени ръчни измервания на ЕКГ. При единадесет (21%) пациенти има повишение в стойността на $QTcF$ спрямо изходната стойност от ≥ 30 до < 60 msec и при един пациент (2%) има повишение над изходната стойност ≥ 60 msec. Централният анализ на тенденцията показва, че всички горни граници на 90% CI за LS средно изменение от изходната стойност на $QTcF$ във всички времеви точки на ден 1 от цикъл 2 са < 20 msec. Фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ предполага връзка между плазмените концентрации на кризотиниб и QTc . Освен това е установено, че повишаването на плазмената концентрация на кризотиниб е свързано с понижаване на сърдечната честота (вж. точка 4.4) с максимално средно понижение от 17,8 удара в минута (bpm) след 8 часа на ден 1 от цикъл 2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета с продължителност до 3 месеца, ефектите върху първичните таргетни органи са свързани със стомашно-чревната (повръщане, промени в изпражненията, конгестия), хемопоеичната (хипоцелуларен костен мозък), сърдечно-съдовата (смесен блокер на йонните канали, понижена сърдечна честота и кръвно налягане, повишени левокамерно крайно диастолично налягане, QRS и

PR интервали и понижен миокарден контрактилитет) или репродуктивната (тестикуларна пахитенна сперматоцитна дегенерация, некроза на единични клетки на овариалните фоликули) системи. Нивата без наблюдаван нежелан ефект (NOAEL) за тези находки са или субтерапевтични, или до 1,3 пъти над клиничната експозиция при хора въз основа на AUC. Други находки включват ефекти върху черния дроб (повишаване на чернодробните трансаминази) и функцията на ретината, както и потенциала за фосфолипидоза в множество органи без корелативна токсичност.

Кризотиниб не е показал мутагенност *in vitro* при бактериалния тест за обратни мутации (Ames). Кризотиниб е анеугенен при *in vitro* микронуклеарен тест в овариални клетки на китайски хамстер и при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити. При човешки лимфоцити са наблюдавани малки повишения в структурните хромозомни аберации при цитотоксични концентрации. Нивата, при които не се наблюдават ефекти (NOEL) за анеугенност, са приблизително 1,8 до 2,1 пъти по-високи от клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с кризотиниб.

Не са провеждани конкретни проучвания с кризотиниб при животни, за да се оцени ефекта върху фертилитета; въпреки това, въз основа на находки при проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове, се счита, че кризотиниб има потенциала да уврежда репродуктивната функция и фертилитета при хора. Находките, наблюдавани в репродуктивния тракт на мъжките животни, включват тестикуларна пахитенна сперматоцитна дегенерация при плъхове, на които е приложена доза ≥ 50 mg/kg/ден за 28 дни (приблизително 1,1 до 1,3 пъти по-голяма от клиничната експозиция при хора въз основа на AUC). Находките, наблюдавани в репродуктивния тракт на женските животни, включват некроза на единични клетки на овариалните фоликули при плъхове, на които са приложени 500 mg/kg/ден за 3 дни.

Кризотиниб не показва тератогенност при бременни плъхове или зайци. Постимплантационната загуба е повишена при дози ≥ 50 mg/kg/ден (приблизително 0,4 до 0,5 пъти AUC при препоръчителните дози при човека) при плъхове, а пониженото телесно тегло на фетусите е счетено за нежелана реакция при плъхове и зайци, съответно при 200 и 60 mg/kg/ден (приблизително 1,2 до 2,0 пъти по-висока от клиничната експозиция при хора, въз основа на AUC).

Намалено костообразуване при растежа на дългите кости е наблюдавано при незрели плъхове при 150 mg/kg/ден веднъж дневно за 28 дни (приблизително 3,3 до 3,9 пъти повече от клиничната експозиция при хора, въз основа на AUC). При млади животни не са оценявани други токсичности от потенциално значение при педиатрични пациенти.

Резултатите от *in vitro* проучванията за фототоксичност показват, че кризотиниб може да има фототоксичен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Колоиден безводен силициев диоксид

Микрокристална целулоза

Безводен калциев хидрогенфосфат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак (E904)

Пропилен гликол (E1520)

Калиев хидроксид (E525)

Черен железен оксид (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg и 150 mg гранули в капсули за отваряне

Състав на гранулите

Стеарилов алкохол

Полоксамер

Захароза

Талк (E553b)

Хипромелоза (E464)

Макрогол (E1521)

Глицеролов моностеарат (E471)

Средноверижни триглицериди

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Брилянтно синьо (E133) или железен оксид, черен (E172)

Печатно мастило

Шеллак (E904)

Пропиленгликол (E1520)

Калиев хидроксид (E525)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

4 години

XALKORI 20 mg, 50 mg и 150 mg гранули в капсули за отваряне

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

XALKORI 20 mg, 50 mg и 150 mg гранули в капсули за отваряне

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

HDPE бутилки с полипропиленова запушалка, съдържаща 60 твърди капсули.
Блистери от PVC фолио, съдържащи 10 твърди капсули.

Всяка картонена опаковка съдържа 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

XALKORI 20 mg, 50 mg и 150 mg гранули в капсули за отваряне

XALKORI гранули се предлагат в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова, защитена от деца запушалка с алуминиево фолио/полиетиленово индукционно термозапечатване, съдържащи 60 капсули за отваряне.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него, напр. капсулата от лекарствената форма гранули в капсула за отваряне, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Празната(ите) капсула(и) на XALKORI гранули трябва да се изхвърля(т) в контейнера за домашни отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

XALKORI 200 mg твърди капсули

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg твърди капсули

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне

EU/1/12/793/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 октомври 2012 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

XALKORI 20 mg, 50 mg и 150 mg гранули в капсули за отваряне
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал с националните компетентни органи. Окончателният текст на обучителния материал трябва да бъде съобразен с одобрената продуктова информация.

ПРУ трябва да гарантира, че при пускане на пазара и след това всички медицински специалисти, които се очаква да използват и/или предписват XALKORI, са снабдени с обучителен пакет.

Обучителният пакет съдържа следното:

1. Кратка характеристика на продукта и листовка за пациента.
2. Брошура за пациента (текст, както е съгласуван със СНМР).
3. Карта на пациента (текст, както е съгласуван със СНМР).

Информационната брошура за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Кратко представяне на кризотиниб и целта на инструментите за свеждане на риска до минимум.
- Информация как да се приема кризотиниб, включително какво да се направи при пропускане на доза
- Описание на сериозните нежелани реакции, свързани с кризотиниб, включително как да се лекуват те, както и указание незабавно да се уведоми лекарят, ако пациентът развие:
 - Проблеми с дишането, свързани с пневмонит/ИББ
 - Прималяване, припадък, дискомфорт в гръдния кош или неправилен сърдечен ритъм, свързан с брадикардия, удължаване на QT интервала и сърдечна недостатъчност
 - Отклонения в чернодробните кръвни показатели, свързани с хепатотоксичност
 - Зрителни промени, включително указания за оценка на зрителните симптоми в педиатричната популация
 - Стомашни нарушения, свързани със стомашно-чревна перфорация
- Важността на уведомяването на лекаря, медицинската сестра или фармацевта, ако пациентът приема други лекарства
- Информация, че кризотиниб не трябва да се използва по време на бременност и необходимостта да се използва надеждна контрацепция (освен перорални контрацептиви) по време на лечение.

Картата на пациента трябва да съдържа основните елементи, обсъдени в информационната брошура за пациента. Ролята/употребата на откъсващата се карта на пациента е да бъде показана на медицинските специалисти, които са извън екипа за грижи на пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 200 mg твърди капсули
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XALKORI 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 200 mg твърди капсули
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XALKORI 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 200 mg твърди капсули
кризотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 250 mg твърди капсули
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XALKORI 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 250 mg твърди капсули
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XALKORI 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 250 mg твърди капсули
кризотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 20 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули за отваряне

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не поглъщайте капсулите.

<да се вмъкне QR код>

Сканирайте QR кода за повече информация.

URL: www.pfizer.com

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

XALKORI 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД, QR КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 20 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули за отваряне

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Не поглъщайте капсулите.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 50 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули за отваряне

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не поглъщайте капсулите.

<да се вмъкне QR код>

Сканирайте QR кода за повече информация.

URL: www.pfizer.com

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

XALKORI 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД, QR КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 50 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули за отваряне

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Не поглъщайте капсулите.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 150 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули за отваряне

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не поглъщайте капсулите.

<да се вмъкне QR код>

Сканирайте QR кода за повече информация.

URL: www.pfizer.com

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

XALKORI 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД, QR КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне
кризотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 150 mg кризотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули за отваряне

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Не поглъщайте капсулите.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/793/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

XALKORI 200 mg твърди капсули **XALKORI 250 mg твърди капсули** кризотиниб (crizotinib)

Думите „Вие“ и „Вашия“ се отнасят за възрастните пациенти и за лицата, полагащи грижи за педиатрични пациенти.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява XALKORI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XALKORI
3. Как да приемате XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате XALKORI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява XALKORI и за какво се използва

XALKORI е противораково лекарство, съдържащо активното вещество кризотиниб, използвано за лечение на възрастни с вид рак на белите дробове, наречен недребноклетъчен карцином на белия дроб, който се изразява в специфично пренареждане или дефект, или в гена, наречен анапластичен лимфом киназа (ALK), или в гена, наречен ROS1.

XALKORI може да Ви бъде предписан за първоначално лечение, ако Вашето заболяване е рак на белия дроб в напреднал стадий.

XALKORI може да Ви бъде предписан, ако Вашето заболяване е в напреднал стадий и предишното лечение не е помогнало за спиране на развитието на заболяването.

XALKORI може да забави или да спре растежа на рака на белия дроб. То може да допринесе за свиването на туморите.

XALKORI се използва за лечение на деца и юноши (на възраст ≥ 1 до < 18 години) с вид тумор, наречен анапластичен едроклетъчен лимфом (ALCL), или тип тумор, наречен възпалителен миофибробластен тумор (IMT), които се проявяват с конкретно пренареждане или дефект на ген, наречен анапластичен лимфом киназа (ALK).

XALKORI може да се предписва на деца и юноши за лечение на ALCL, ако предходно лечение не е помогнало за спиране на заболяването.

XALKORI може да се предписва на деца и юноши за лечение на IMT, ако хирургичната операция не е помогнала за спиране на заболяването.

Това лекарство трябва да Ви бъде давано само от лекар с опит в лечението на рак и да бъдете под негово наблюдение. Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на XALKORI или защо това лекарство Ви е било предписано, обърнете се към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XALKORI

Не приемайте XALKORI

- ако сте алергични към кризотиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6, “Какво съдържа XALKORI”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете XALKORI:

- Ако имате умерено или тежко чернодробно заболяване.
- Ако някога сте имали други белодробни проблеми. Някои белодробни проблеми могат да се влошат по време на лечение с XALKORI, тъй като XALKORI може да причини възпаление на белите дробове по време на лечение. Симптомите могат да наподобяват тези на рака на белия дроб. Кажете на лекаря си веднага, ако имате някакви нови или влошаващи се симптоми, включително затруднено дишане, недостиг на въздух или кашлица със или без отделяне на храчки, или треска.
- Ако, след направена електрокардиограма (ЕКГ), Ви е казано, че имате нарушение в проводимостта на сърцето, известно като удължен QT интервал.
- Ако имате намалена сърдечна честота.
- Ако някога сте имали стомашни или чревни проблеми, като например пробиване (перфорация), ако имате заболявания, причиняващи възпаление в корема (дивертикулит), или ако имате разпространение на рак в корема (метастаза).
- Ако имате зрителни нарушения (виждане на проблисъци от светлина, замъглено зрение и двойно виждане).
- Ако имате тежко бъбречно заболяване.
- Ако в момента се лекувате с някое от лекарствата, изброени в раздела „Други лекарства и XALKORI“.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, кажете на Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар веднага, след като сте приели XALKORI:

- Ако изпитвате силни болки в стомаха или корема, треска, втрисане, недостиг на въздух, учестено сърцебиене, частична или пълна загуба на зрение (на едното или и двете очи) или промени в изхождането.

Повечето от наличната информация е за възрастни пациенти с един специфичен хистологичен тип на ALK-позитивен или ROS1-позитивен недребноклетъчен карцином на белия дроб (аденокарцином). При другите хистологични типове има ограничена информация.

Деца и юноши

Показанието недребноклетъчен рак на белия дроб не обхваща деца и юноши. XALKORI трябва да се прилага при деца и юноши под наблюдение от възрастен.

Други лекарства и XALKORI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства и лекарства без рецепта.

Следните лекарства, по-конкретно, могат да увеличат риска от нежелани реакции при XALKORI:

- Кларитромицин, телитромицин, еритромицин, антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции.
- Кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции.
- Атазанавир, ритонавир, кобицистат, използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН.

Следните лекарства могат да намалят ефективността на XALKORI:

- Фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал, антиепилептични средства, използвани за лечение на гърчове или припадъци.
- Рифабутин, рифампицин, използвани за лечение на туберкулоза.
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билков продукт, използван за лечение на депресия.

XALKORI може да увеличи нежеланите реакции, свързани със следните лекарства:

- Алфентанил и други краткодействащи опиати като фентанил (болкоуспокояващи лекарства, използвани при хирургични процедури).
- Хинидин, дигоксин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, верапамил, дилтиазем, използвани за лечение на сърдечни проблеми.
- Лекарства за високо кръвно налягане, наречени бета-блокери, като например атенолол, пропранолол, лабетолол.
- Пимозид, използван за лечение на психични заболявания.
- Метформин, използван за лечение на диабет.
- Прокаинамид, използван за лечение на сърдечна аритмия.
- Цизаприд, използван за лечение на стомашни проблеми.
- Циклоспорин, сиролимус и такролимус, използвани при трансплантирани пациенти.
- Алкалоиди на моравото рогче (напр. ерготамин, дихидроерготамин), използвани за лечение на мигрена.
- Дабигатран, антикоагулант, използван за забавяне на съсирването на кръвта.
- Колхицин, използван за лечение на подагра.
- Правастатин, използван за намаляване на нивата на холестерола.
- Клонидин, гуанфацин, използвани за лечение на хипертония.
- Мефлокин, използван за профилактика на малария.
- Пилокарпин, използван за лечение на глаукома (тежко заболяване на очите).
- Антихолинестерази, използвани за възстановяване на мускулната функция.
- Антипсихотици, използвани за лечение на психични заболявания.
- Моксифлоксацин, използван за лечение на бактериални инфекции.
- Метадон, използван за лечение на болка и за лечение на опиоидна зависимост.
- Бупропион, използван за лечение на депресия и спиране на тютюнопушенето.
- Ефавиренц, ралтегравир, използвани за лечение на ХИВ инфекция.
- Иринотекан, химиотерапевтично лекарство, използвано за лечение на рак на дебелото черво (колон) и правото черво (ректум).
- Морфин, използван за лечение на остра болка и болка, свързана с рак.
- Налоксон, използван за лечение на зависимост към опиоидно лекарство и симптоми на отнемане.

Тези лекарства *трябва да бъдат избягвани* по време на лечението Ви с XALKORI.

Перорални контрацептиви

Ако приемате XALKORI, докато използвате перорални контрацептиви, пероралните контрацептиви могат да бъдат неефективни.

XALKORI с храна и напитки

Можете да вземате XALKORI със или без храна; трябва обаче да избягвате пиенето на сок от грейпфрут или яденето на грейпфрут по време на лечението с XALKORI, тъй като те могат да променят количеството XALKORI в организма Ви.

Слънцезащита

Избягвайте да прекарвате продължително време на слънчева светлина. XALKORI може да направи кожата Ви чувствителна към слънцето (фоточувствителност) и може да получите изгаряне по-бързо. Трябва да носите защитно облекло и/или да използвате слънцезащитни продукти, покриващи кожата Ви, за подпомагане на защитата срещу слънчево изгаряне, ако трябва да сте изложени на слънчева светлина по време на лечение с XALKORI.

Бременност и кърмене

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да вземате това лекарство, ако сте бременна, можете да забременеете или кърмите.

Препоръчително е жените да избягват забременяване и мъжете да не създават деца по време на лечението с XALKORI, защото това лекарство би могло да навреди на бебето. Ако при жените и мъжете, които приемат това лекарство, съществува възможност за създаване на дете, те трябва да използват адекватни мерки за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на поне 90 дни след приключване на терапията, тъй като пероралните контрацептиви могат да бъдат неефективни при вземането на XALKORI.

Не кърмете по време на лечението с XALKORI. XALKORI може да навреди на кърмачето.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Трябва да бъдете много внимателни при шофиране и работа с машини, тъй като пациентите, приемащи XALKORI, може да получат зрителни нарушения, замаяност и умора.

XALKORI съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 200 mg или 250 mg капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате XALKORI 200 mg и 250 mg твърди капсули

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза при възрастни с NSCLC е една капсула от 250 mg, приемана през устата два пъти дневно (общо количество от 500 mg).
- Препоръчителната доза при деца и юноши с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT е 280 mg/m² през устата два пъти дневно. Препоръчителната доза ще бъде изчислена от лекаря на детето и зависи от площта на телесната повърхност на детето. Максималната дневна доза при деца и юноши не трябва да превишава 1 000 mg. XALKORI трябва да се прилага под наблюдение от възрастен.
- Вземайте препоръчителната доза веднъж сутрин и веднъж вечер.
- Вземайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.
- Можете да вземате капсулите със или без храна, но винаги избягвайте грейпфрут.
- Поглъщайте капсулите цели и не ги смачквайте, разтваряйте или отваряйте.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да намали дозата за прием през устата. Вашият лекар може да реши да прекрати окончателно лечението Ви с XALKORI, ако не сте в състояние да понесете XALKORI.

Ако сте приели повече от необходимата доза XALKORI

Ако случайно сте взели твърде много капсули, веднага кажете на Вашия лекар или фармацевт. Възможно е да имате нужда от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете XALKORI

Какво трябва да направите, ако забравите да вземете капсула, зависи от това колко време остава до вземането на следващата доза.

- Ако до следващата доза има **6 или повече часа**, вземете пропуснатата капсула, веднага щом се сетите. След това вземете следващата капсула в обичайното време.
- Ако до следващата доза има **по-малко от 6 часа**, прескочете пропуснатата капсула. След това вземете следващата капсула в обичайното време.

Кажете на Вашия лекар за пропуснатата доза при следващото Ви посещение.

Не вземайте двойна доза (две капсули едновременно), за да компенсирате пропуснатата капсула.

Ако повърнете, след като вземете XALKORI, не вземайте допълнителна доза, а просто вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на XALKORI

Важно е да вземате XALKORI всеки ден за периода, за който Вашият лекар Ви го е предписал. Ако нямате възможност да вземате лекарството, както е предписал Вашият лекар, или ако чувствате, че повече не се нуждаете от него, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Въпреки че не всички нежелани реакции, установени при възрастни с NSCLC, са наблюдавани при деца и юноши с ALCL или IMT, при тях трябва да се имат предвид същите нежелани реакции, както при възрастни с рак на белия дроб.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции (вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете XALKORI“):

- **Чернодробна недостатъчност**

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако се чувствате по-уморени от обикновено, кожата или бялото на очите Ви пожълтеят, урината Ви стане тъмна или кафява (с цвят на чай), имате гадене, повръщане или намален апетит, изпитате болки в дясната страна на стомаха, усещате сърбеж, или получавате синини по-лесно от обикновено. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери функцията на черния Ви дроб и, ако има отклонения в резултатите, да реши да намали дозата XALKORI или да прекрати лечението Ви.

- **Белодробно възпаление**
Кажете незабавно на Вашия лекар, ако почувствате затруднение в дишането, особено ако е придружено с кашлица или висока температура.
- **Понижаване на броя на белите кръвни клетки (включително неутрофили)**
Кажете незабавно на Вашия лекар, ако проявите треска или инфекция. Вашият лекар може да Ви направи кръвни тестове и, ако има отклонение в резултатите, може да реши да понижи дозата на XALKORI.
- **Замайване, прималяване или дискомфорт в гърдите**
Кажете незабавно на Вашия лекар, ако усетите тези симптоми, които биха могли да бъдат признаци на промени в електрическата активност на сърцето (наблюдавана при електрокардиограма) или необичаен сърдечен ритъм. Вашият лекар може да Ви направи електрокардиограми, за да се увери, че няма проблеми със сърцето Ви по време на лечението с XALKORI.
- **Частична или пълна загуба на зрение на едното или и двете очи**
Информирайте незабавно Вашия лекар, ако усетите някакви нови зрителни проблеми, загуба на зрение или промяна в зрението, например затруднения във виждането с едното или и с двете очи. Вашият лекар може да спре или прекрати окончателно лечението с XALKORI и да Ви насочи към офталмолог.

При деца и юноши, приемащи XALKORI за лечение на ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT: Вашият лекар ще Ви насочи към офталмолог преди започване на XALKORI и в рамките на 1 месец след започване на XALKORI с цел проверка за зрителни проблеми. Трябва да Ви бъде правен очен преглед на всеки 3 месеца по време на лечението с XALKORI и по-често при поява на някакви нови зрителни проблеми.

- **Тежки стомашно-чревни (гастроинтестинални) проблеми при деца и юноши с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT**
XALKORI може да предизвика тежка диария, гадене или повръщане. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако развиете проблеми с гълтането, повръщане или диария по време на лечението с XALKORI. Вашият лекар може да Ви даде лекарства според необходимостта от предотвратяване или лечение на диария, гадене и повръщане. Вашият лекар може да препоръча приемане на повече течности или да Ви предпише добавки с минерали или други видове хранителни добавки, ако развиете тежки симптоми.

Други нежелани реакции на XALKORI при възрастни с NSCLC могат да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Зрителни нарушения (виждане на проблисъци от светлина, замъглено зрение, чувствителност към светлина, мътнини в окото или двойно виждане, често започващи скоро след началото на лечението с XALKORI)
- Стомашно разстройство, включително повръщане, диария, гадене
- Оток (натрупване на течност в телесните тъкани, което води до подуване на ръцете и краката)
- Запек
- Отклонения в чернодробните показатели в кръвта
- Понижен апетит
- Умора
- Замайване
- Невропатия (усещане за изтръпване или боджежи в ставите или крайниците)
- Промяна на вкуса
- Болки в корема
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия)
- Кожен обрив

- Намалена сърдечна честота

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Лошо храносмилане
- Повишени стойности на креатинин в кръвта (което може да показва, че бъбреците не функционират правилно)
- Повишени нива на ензима алкална фосфатаза в кръвта (показател за нарушена функция или увреждане на органи, по-специално черния дроб, панкреаса, костите, щитовидната жлеза или жлъчния мехур)
- Хипофосфатемия (ниски нива на фосфатите в кръвта, които могат да причинят обърканост или мускулна слабост)
- Затворени торбички с течност в бъбреците (кисти на бъбреците)
- Припадък
- Възпаление на хранопровода
- Понижени нива на тестостерон, мъжки полов хормон
- Сърдечна недостатъчност

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Пробиване (перфорация) на стомаха или червата
- Чувствителност към слънчева светлина (фоточувствителност)
- Повишени кръвни нива на определен ензим при изследвания, които служат за проверка за увреждане на мускулите (високи нива на креатин фосфокиназа)

Други нежелани реакции на XALKORI при деца и юноши с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT може да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Отклонения в резултатите при чернодробни кръвни изследвания
- Зрителни нарушения (виждане на проблясъци, замъглено зрение, чувствителност към светлина, мътнини в окото или двойно виждане, които често се появяват скоро след началото на лечението с XALKORI)
- Болка в корема
- Повишени нива на креатинин в кръвта (може да сочат, че бъбреците не функционират правилно)
- Анемия (намаление на броя на червените кръвни клетки)
- Нисък брой на тромбоцитите при кръвни изследвания (може да повиши риска от кървене и образуване на синини)
- Умора
- Намален апетит
- Запек
- Оток (прекомерно количество течности в телесните тъкани, предизвикващо подуване на ръцете и краката)
- Повишени нива на ензима алкална фосфатаза в кръвта (индикатор за нарушена функция или увреда на орган, особено на черния дроб, панкреаса, костите, щитовидната жлеза или жлъчния мехур)
- Невропатия (усещане за изтръпване или мравучкане в крайниците)
- Замаяност
- Нарушено храносмилане
- Промяна на вкуса
- Хипофосфатемия (ниски кръвни нива на фосфат, които може да предизвикат обърканост или мускулна слабост)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кожен обрив
- Възпаление на езофагуса (хранопровода)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате XALKORI

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху фолиото или картонената опаковка на бутилката или блистера след „Годен до:” или „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не използвайте опаковка, която е повредена или носи следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа XALKORI

- Активно вещество в XALKORI: кризотиниб.
XALKORI 200 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 200 mg кризотиниб
XALKORI 250 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 250 mg кризотиниб
- Други съставки (вижте точка 2 „XALKORI съдържа натрий“):
Капсулно съдържимо: колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, безводен калциев хидрогенфосфат, натриев нишестен гликолат (Тип А), магнезиев стеарат.
Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).
Печатно мастило: шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид (E525) и черен железен оксид (E172).

Как изглежда XALKORI и какво съдържа опаковката

XALKORI 200 mg се предлага като твърди желатинови капсули с розово капаче и бяло тяло, с „Pfizer”, отпечатано с черно мастило върху капачето, и “CRZ 200” – върху тялото.

XALKORI 250 mg се предлага като твърди желатинови капсули с розово капаче и бяло тяло, с „Pfizer”, отпечатано с черно мастило върху капачето, и “CRZ 250” – върху тялото.

Предлага се в блистерни опаковки по 60 твърди капсули и в пластмасови бутилки по 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката MM /ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне
XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне
XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне
кризотиниб (crizotinib)

Думите „Вие“ и „Вашия“ се отнасят за пациента и за лицата, полагащи грижи за педиатрични пациенти.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява XALKORI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XALKORI
3. Как да давате XALKORI гранули в капсули за отваряне
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате XALKORI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява XALKORI и за какво се използва

XALKORI е противораково лекарство, съдържащо активното вещество кризотиниб, използвано за лечение на възрастни с вид рак на белите дробове, наречен недребноклетъчен карцином на белия дроб, който се изразява в специфично пренареждане или дефект, или в гена, наречен анапластичен лимфом киназа (ALK), или в гена, наречен ROS1.

XALKORI се използва за лечение на деца и юноши (на възраст ≥ 1 до <18 години) с вид тумор, наречен анапластичен едроклетъчен лимфом (ALCL), или тип тумор, наречен възпалителен миофибробластен тумор (IMT), които се проявяват с конкретно пренареждане или дефект на ген, наречен анапластичен лимфом киназа (ALK).

XALKORI може да се предписва на деца и юноши за лечение на ALCL, ако предходно лечение не е помогнало за спиране на заболяването.

XALKORI може да се предписва на деца и юноши за лечение на IMT, ако хирургичната операция не е помогнала за спиране на заболяването.

Това лекарство трябва да Ви бъде давано от лекар с опит в лечението на рак и да бъдете под негово наблюдение. Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на XALKORI или защо това лекарство Ви е било предписано, обърнете се към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XALKORI

Не приемайте XALKORI

- ако сте алергични към кризотиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6, „Какво съдържа XALKORI“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете XALKORI:

- Ако имате умерено или тежко чернодробно заболяване.
- Ако някога сте имали други белодробни проблеми. Някои белодробни проблеми могат да се влошат по време на лечение с XALKORI, тъй като XALKORI може да причини възпаление на белите дробове по време на лечение. Кажете на лекаря си веднага, ако имате някакви нови или влошаващи се симптоми, включително затруднено дишане, недостиг на въздух или кашлица със или без отделяне на храчки, или треска.
- Ако, след направена електрокардиограма (ЕКГ), Ви е казано, че имате нарушение в проводимостта на сърцето, известно като удължен QT интервал.
- Ако имате понижена сърдечна честота.
- Ако някога сте имали стомашни или чревни проблеми, като например пробиване (перфорация), ако имате заболявания, причиняващи възпаление в корема (дивертикулит), или ако имате разпространение на рак в корема (метастаза).
- Ако имате зрителни нарушения (виждане на проблисъци от светлина, замъглено зрение и двойно виждане).
- Ако имате тежко бъбречно заболяване.
- Ако в момента се лекувате с някое от лекарствата, изброени в раздела „Други лекарства и XALKORI“.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, кажете на Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар веднага, след като сте приели XALKORI:

- Ако изпитвате силни болки в стомаха или корема, треска, втрисане, недостиг на въздух, учестено сърцебиене, частична или пълна загуба на зрение (на едното или и двете очи) или промени в изхождането.

Деца и юноши

Показанието недребноклетъчен рак на белия дроб не обхваща деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца на възраст под 1 година с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT. XALKORI трябва да се прилага при деца и юноши под наблюдение от възрастен.

Други лекарства и XALKORI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови лекарства и лекарства без рецепта.

Следните лекарства, по-конкретно, могат да увеличат риска от нежелани реакции при XALKORI:

- Кларитромицин, телитромицин, еритромицин, антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции.
- Кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции.
- Атазанавир, ритонавир, кобицистат, използвани за лечение на HIV инфекции/СПИН.

Следните лекарства могат да намалят ефективността на XALKORI:

- Фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал, антиепилептични средства, използвани за лечение на гърчове или припадъци.

- Рифабутин, рифампицин, използвани за лечение на туберкулоза.
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), билков продукт, използван за лечение на депресия.

XALKORI може да увеличи нежеланите реакции, свързани със следните лекарства:

- Алфентанил и други краткодействащи опиати като фентанил (болкоуспокояващи лекарства, използвани при хирургични процедури).
- Хинидин, дигоксин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, верапамил, дилтиазем, използвани за лечение на сърдечни проблеми.
- Лекарства за високо кръвно налягане, наречени бета-блокери, като например атенолол, пропранолол, лабетолол.
- Пимозид, използван за лечение на психични заболявания.
- Метформин, използван за лечение на диабет.
- Прокаинамид, използван за лечение на сърдечна аритмия.
- Цизаприд, използван за лечение на стомашни проблеми.
- Циклоспорин, сиролимус и такролимус, използвани при трансплантирани пациенти.
- Алкалоиди на моравото рогче (напр. ерготамин, дихидроерготамин), използвани за лечение на мигрена.
- Дабигатран, антикоагулант, използван за забавяне на съсирването на кръвта.
- Колхицин, използван за лечение на подагра.
- Правастатин, използван за намаляване на нивата на холестерола.
- Клонидин, гуанфацин, използвани за лечение на хипертония.
- Мефлокин, използван за профилактика на малария.
- Пилокарпин, използван за лечение на глаукома (тежко заболяване на очите).
- Антихолинестерази, използвани за възстановяване на мускулната функция.
- Антипсихотици, използвани за лечение на психични заболявания.
- Моксифлоксацин, използван за лечение на бактериални инфекции.
- Метадон, използван за лечение на болка и за лечение на опиоидна зависимост.
- Бупропион, използван за лечение на депресия и спиране на тютюнопушенето.
- Ефавиренц, ралтегравир, използвани за лечение на HIV инфекция.
- Иринотекан, химиотерапевтично лекарство, използвано за лечение на рак на дебелото черво (колон) и правото черво (ректум).
- Морфин, използван за лечение на остра болка и болка, свързана с рак.
- Налоксон, използван за лечение на зависимост към опиоидно лекарство и симптоми на отнемане.

Тези лекарства *трябва да бъдат избягвани* по време на лечението Ви с XALKORI.

Перорални контрацептиви

Ако приемате XALKORI, докато използвате перорални контрацептиви, пероралните контрацептиви могат да бъдат неефективни.

XALKORI с храна и напитки

Можете да вземате XALKORI след хранене или на гладно. Не трябва да поръсвате XALKORI гранули върху храна. Трябва обаче да избягвате пиенето на сок от грейпфрут или яденето на грейпфрут по време на лечението с XALKORI, тъй като те могат да променят количеството XALKORI в организма Ви.

Слънцезащита

Избягвайте да прекарвате продължително време на слънчева светлина. XALKORI може да направи кожата Ви чувствителна към слънцето (фоточувствителност) и може да получите изгаряне по-бързо. Трябва да носите защитно облекло и/или да използвате слънцезащитни продукти, покриващи кожата Ви, за подпомагане на защитата срещу слънчево изгаряне, ако трябва да сте изложени на слънчева светлина по време на лечение с XALKORI.

Бременност и кърмене

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да вземате това лекарство, ако сте бременна, можете да забременеете или кърмите.

Препоръчително е жените да избягват забременяване и мъжете да не създават деца по време на лечението с XALKORI, защото това лекарство би могло да навреди на бебето. Ако при жените и мъжете, които приемат това лекарство, съществува възможност за създаване на дете, те трябва да използват адекватни мерки за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на поне 90 дни след приключване на терапията, тъй като пероралните контрацептиви могат да бъдат неефективни при вземането на XALKORI.

Не кърмете по време на лечението с XALKORI. XALKORI може да навреди на кърмачето.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Трябва да бъдете много внимателни при шофиране и работа с машини, тъй като пациентите, приемащи XALKORI, може да получат зрителни нарушения, замаяност и умора.

XALKORI съдържа захароза

Ако сте били информирани от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. Как да давате XALKORI гранули в капсули за отваряне

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза при деца и юноши с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT е 280 mg/m² перорално два пъти дневно. Препоръчителната доза ще бъде изчислена от лекаря на детето и зависи от площта на телесната повърхност на детето. Максималната дневна доза при деца и юноши не трябва да превишава 1 000 mg. XALKORI трябва да се прилага под наблюдението на възрастен.
- Давайте препоръчителната доза веднъж сутрин и веднъж вечер.
- Давайте гранулите приблизително по едно и също време всеки ден.
- Гранулите трябва да се дават в устата и не трябва да се мачкат, дъвчат или поръсват върху храна.
- Капсулата не трябва да се поглъща.

Начин на приложение

За подробни указания как да давате XALKORI гранули прочетете точка 7 „Указания за употреба“ в края на листовката.

- Хванете капсулата, така че надписът „Pfizer“ да е отгоре и почукайте капсулата, за да се уверите, че всички гранули са в долната част на капсулата.
- Стиснете внимателно долната част на капсулата.
- Отвийте горната част на капсулата.
- Изсипете гранулите директно в устата на детето ИЛИ в лъжица или чашка, предназначена за лекарството и изсипете всичките гранули в устата на детето.
- Почукайте отворената капсула, за да се уверите, че сте дали всички гранули.
- Ако цялата доза не може да бъде приета на един път, давайте я на части, докато дадете цялата доза.

- Незабавно след прилагането дайте вода, за да се уверите, че всички гранули са погълнати.
- След като гранулите са погълнати, можете да дадете други течности или храни, с изключение на сок от грейпфрут и грейпфрут.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да намали дозата, която да се приема перорално. Вашият лекар може да реши да прекрати окончателно лечението с XALKORI, ако не понасяте XALKORI.

Ако сте приели повече от необходимата доза XALKORI

Ако случайно сте взели твърде много капсули, веднага кажете на Вашия лекар или фармацевт. Възможно е да имате нужда от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете XALKORI

Какво трябва да направите, ако забравите да вземете капсула, зависи от това колко време остава до вземането на следващата доза.

- Ако до следващата доза има **6 или повече часа**, вземете пропуснатата капсула, веднага щом се сетите. След това вземете следващата капсула в обичайното време.
- Ако до следващата доза има **по-малко от 6 часа**, прескочете пропуснатата капсула. След това вземете следващата капсула в обичайното време.

Кажете на Вашия лекар за пропуснатата доза при следващото Ви посещение.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата капсула.

Ако повърнете, след като вземете XALKORI, не вземайте допълнителна доза, а просто вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на XALKORI

Важно е да вземате XALKORI всеки ден за периода, за който Вашият лекар Ви го е предписал. Ако не можете да приемате лекарството както Ви е предписал Вашият лекар или мислите, че вече не се нуждаете от него, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Въпреки че не всички нежелани реакции, установени при възрастни с NSCLC, са наблюдавани при деца и юноши с ALCL или IMT, при тях трябва да се имат предвид същите нежелани реакции, както при възрастни с рак на белия дроб.

Някои нежеланите реакции могат да бъдат сериозни. Трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции (вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете XALKORI“):

- **Чернодробна недостатъчност**

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако се чувствате по-уморени от обикновено, кожата или бялото на очите Ви пожълтеят, урината Ви стане тъмна или кафява (с цвят на чай), имате гадене, повръщане или намален апетит, изпитате болки вдясно на стомаха, усещате сърбеж, или получавате синини по-лесно от обикновено. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери функцията на черния Ви дроб и, ако има отклонения в резултатите, да реши да намали дозата XALKORI или да прекрати лечението Ви.

- **Белодробно възпаление**

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако почувствате затруднение в дишането, особено ако е придружено с кашлица или висока температура.

- **Понижаване на броя на белите кръвни клетки (включително неутрофили)**

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако проявите треска или инфекция. Вашият лекар може да Ви направи кръвни тестове и, ако има отклонение в резултатите, може да реши да понижи дозата на XALKORI.

- **Замайване, прималяване или дискомфорт в гърдите**

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако усетите тези симптоми, които биха могли да бъдат признаци на промени в електрическата активност на сърцето (наблюдавана при електрокардиограма) или необичаен сърдечен ритъм. Вашият лекар може да Ви направи електрокардиограми, за да се увери, че няма проблеми със сърцето Ви по време на лечението с XALKORI.

- **Частична или пълна загуба на зрение на едното или двете очи**

Информирайте незабавно своя лекар, ако усетите някакви нови зрителни проблеми, загуба на зрение или промяна в зрението, например затруднения във виждането с едното или и с двете очи. Вашият лекар може да спре или прекрати окончателно лечението с XALKORI и да Ви насочи към офталмолог.

При деца и юноши, приемащи XALKORI за лечение на ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT: Вашият лекар ще Ви насочи към офталмолог преди започване на XALKORI и в рамките на 1 месец след започване на XALKORI с цел проверка за зрителни проблеми. Трябва да Ви бъде правен очен преглед на всеки 3 месеца по време на лечението с XALKORI и по-често при поява на някакви нови зрителни проблеми.

- **Тежки стомашни и чревни (стомашно-чревни) проблеми при деца и юноши с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT**

XALKORI може да предизвика тежка диария, гадене или повръщане. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако развиете проблеми с поглъщането, повръщане или диария по време на лечението с XALKORI. Вашият лекар може да Ви даде лекарства според необходимостта за предотвратяване или лечение на диария, гадене и повръщане. Вашият лекар може да препоръча приемане на повече течности или да ви предпише добавки с електролити или други видове хранителни добавки, ако развиете тежки симптоми.

Други нежелани реакции на XALKORI при възрастни с NSCLC могат да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Зрителни нарушения (виждане на проблясъци от светлина, замъглено зрение, чувствителност към светлина, мъгнини в окото или двойно виждане, често започващи скоро след началото на лечението с XALKORI)
- Стомашно разстройство, включително повръщане, диария, гадене

- Оток (прекомерно количество течности в телесните тъкани, предизвикващо подуване на ръцете и краката)
- Запек
- Отклонения в резултатите при чернодробни кръвни изследвания
- Намален апетит
- Умора
- Замаяност
- Невропатия (усещане за изтръпване или боджежи в ставите или крайниците)
- Промяна на вкуса
- Болки в корема
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия)
- Кожен обрив
- Намалена сърдечна честота

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Нарушено храносмилане
- Повишени нива на креатинин в кръвта (може да сочат, че бъбреците не функционират правилно)
- Повишени нива на ензима алкална фосфатаза в кръвта (индикатор за нарушена функция или нараняване на орган, особено на черния дроб, панкреаса, костите, щитовидната жлеза или жлъчния мехур)
- Хипофосфатемия (ниски нива на фосфатите в кръвта, които могат да причинят обърканост или мускулна слабост)
- Затворени торбички с течност в бъбреците (кисти на бъбреците)
- Припадък
- Възпаление на езофагуса (хранопровода)
- Понижени нива на тестостерон, мъжки полов хормон
- Сърдечна недостатъчност

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Пробиване (перфорация) на стомаха или червата
- Чувствителност към слънчева светлина (фоточувствителност)
- Повишени кръвни нива на определен ензим при изследвания за проверка за увреждане на мускулите (високи нива на креатин фосфокиназа)

Други нежелани реакции на XALKORI при деца и юноши с ALK-положителен ALCL или ALK-положителен IMT може да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Отклонения в резултатите при чернодробни кръвни изследвания
- Зрителни нарушения (виждане на проблясъци от светлина, замъглено зрение, чувствителност към светлина, мътнини в окото или двойно виждане, често започващи скоро след началото на лечението с XALKORI)
- Болки в корема
- Повишени нива на креатинин в кръвта (може да сочат, че бъбреците не функционират правилно)
- Анемия (намаление на броя на червените кръвни клетки)
- Нисък брой на тромбоцитите при кръвни изследвания (може да повиши риска от кръвене и образуване на синини)
- Умора
- Намален апетит
- Запек
- Оток (прекомерно количество течности в телесните тъкани, предизвикващо подуване на ръцете и краката)

- Повишени нива на ензима алкална фосфатаза в кръвта (индикатор за нарушена функция или нараняване на орган, особено на черния дроб, панкреаса, костите, щитовидната жлеза или жлъчния мехур)
- Невропатия (усещане за изтръпване или боджежи в ставите или крайниците)
- Замаяност
- Нарушено храносмилане
- Промяна на вкуса
- Хипофосфатемия (ниски кръвни нива на фосфат, които може да предизвикат объркване или мускулна слабост)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кожен обрив
- Възпаление на езофагуса (хранопровода)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате XALKORI

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и на картонената опаковка след „Годен до:” или „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 25°C.
- Не използвайте опаковка, която е повредена или носи следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Изхвърлете празната(ите) капсулна(и) обвивка(и) на XALKORI перорални гранули в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа XALKORI

- Активно вещество в XALKORI: кризотиниб.
XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне: всяка капсула съдържа 20 mg кризотиниб
XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне: всяка капсула съдържа 50 mg кризотиниб
XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне: всяка капсула съдържа 150 mg кризотиниб
- Други съставки (вижте точка 2 „XALKORI съдържа захароза“):
Състав на гранулитите: стеарилов алкохол, полуксамер, захароза, талк (E553b), хипромелоза (E464), макрогол (E1521), глицеролов моностеарат (E471), средноверижни триглицериди.
Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), брилянтно синьо (E133) или черен железен оксид (E172).

Печатно мастило: шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид (E525), черен железен оксид (E172).

Как изглежда XALKORI и какво съдържа опаковката

XALKORI са бели до почти бели гранули в капсули за отваряне.

XALKORI 20 mg гранули в капсули за отваряне се състои от светлосиньо капаче с надпис „Pfizer“ с черно мастило и бяло тяло с надпис „CRZ 20“ с черно мастило.

XALKORI 50 mg гранули в капсули за отваряне се състои от сиво капаче с надпис „Pfizer“ с черно мастило и светлосиво тяло с надпис „CRZ 50“ с черно мастило.

XALKORI 150 mg гранули в капсули за отваряне се състои от светлосиньо капаче с надпис „Pfizer“ с черно мастило и светлосиньо тяло с надпис „CRZ 150“ с черно мастило.

Предлага се в пластмасови бутилки с 60 капсули за отваряне.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство и информация на различни езици може да се получи чрез сканиране с мобилно устройство на QR кода върху картонената опаковка.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

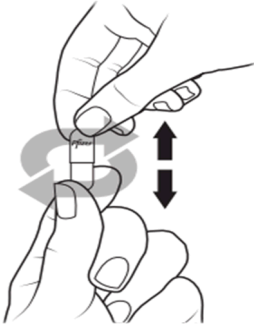
Преди да използвате XALKORI гранули в капсули за отваряне, прочетете цялата точка 7.

Консумативи, необходими за даване на XALKORI гранули:

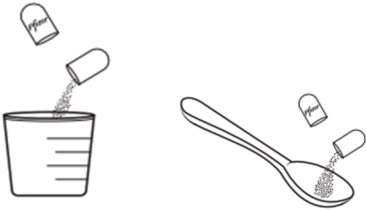
- XALKORI гранули в капсула(и), както е предписано от Вашия лекар

- Допълнителни, осигурявани от потребителя лъжичка или чашка, предназначена за лекарството

Подготовка на XALKORI гранули (Стъпки 1 до 3):

Стъпка 1	Извадете необходимия брой капсули за предписаната доза XALKORI гранули от всяка бутилка(и).
Стъпка 2	• Хванете капсулата, така че надписът „Pfizer“ да е отгоре. • Почукайте капсулата, за да се уверите, че гранулите са в долната част. Стиснете внимателно долната част на капсулата, за да освободите горната от долната част на капсулата. 
Стъпка 3	Внимателно хванете и завъртете горната и долната част на капсулата в противоположни посоки и ги отделете, за да отворите капсулата. 

Даване на XALKORI гранули (Стъпка 4): Има **2 начина** за даване на пероралните гранули на Вашето дете.

	Начин 1 (Изсипване директно в устата на детето)	• Изсипете всички гранули от 1 капсула директно в устата на Вашето дете. • Внимателно почукайте с пръст върху тялото на капсулата, за да прехвърлите всички гранули. • Непосредствено след даване на XALKORI гранули дайте достатъчно количество вода, за да се уверите, че всички гранули са погълнати. • Ако е необходима повече от 1 капсула за предписаната доза, повторете даването на пероралните гранули от всяка капсула, която е отворена, последвано от даване на вода. 
Стъпка 4	Начин 2 (Изсипване от помощно средство за прилагане)	• Изсипете гранули от капсулата(ите) за предписаната доза в помощно средство за прилагане, което да е сухо. • Изсипете гранули от помощното средство за прилагане директно в устата на Вашето дете. • Непосредствено след даване на XALKORI гранули дайте достатъчно количество вода, за да се уверите, че всички гранули са погълнати. • Ако Вашето дете не може да приеме предписаната доза на един път, дайте пероралните гранули на части, подходящи за Вашето дете, последвани всеки път от даване на вода до приемането на цялата предписана доза. 

След завършване на Стъпка 4 можете да дадете други течности или храни, с изключение на сок от грейпфрут или грейпфрут.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни как да пригответе или дадете на Вашето дете предписаната доза XALKORI гранули.