

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XALKORI 200 mg kõvakapslid  
XALKORI 250 mg kõvakapslid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

XALKORI 200 mg kõvakapslid  
Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.

XALKORI 250 mg kõvakapslid  
Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Kõvakapsel.

XALKORI 200 mg kõvakapslid  
Valge läbipaistmatu ja roosa läbipaistmatu kõvakapsel, kaanele on trükitud “Pfizer” ja kehale “CRZ 200 mg”.

XALKORI 250 mg kõvakapslid  
Roosa läbipaistmatu kõvakapsel, kaanele on trükitud “Pfizer” ja kehale “CRZ 250 mg”.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

XALKORI monoteeraapiana on näidustatud:

- täiskasvanutele anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivne) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks.
- täiskasvanutele varem ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.
- täiskasvanutele ROS1-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi XALKORIGA peab alustama ja jälgima kasvajakasvatuste ravimite kogemusega arst.

#### ALK ja ROS1 analüüs

Patsientide selekteerimiseks enne ravi XALKORIGA on vajalik täpne ja valideeritud ALK või ROS1 analüüs (vt uuringutes kasutatud proovide kohta lõik 5.1).

Enne ravi alustamist krisotiniibiga tuleb kindlaks teha ALK-positiivse või ROS1-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi (*Non-small Cell Lung Cancer* NSCLC) seisund. Hindamine peab toimuma laborites, kus on piisavad oskused spetsiifilise tehnoloogia kasutamiseks (vt lõik 4.4).

### Annustamine

Soovitav XALKORI annustamine on 250 mg kaks korda ööpäevas (500 mg ööpäevas) pideva ravina.

Kui annus jääb vahele, siis tuleb see ära võtta kohe, kui patsiendile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 6 tundi, siis vahelejäädud kapslit võtma ei pea. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

### *Annuse kohandamine*

Annustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine võib vajalik olla, kuid see lähtub individuaalsest ohutusest ja talutavusest. Kliinilistes uuringutes 1722 ALK-positiivse või ROS1-positiivse NSCLC-ga patsiendi ravis krisotiniibiga olid kõige sagedasemad annustamise katkestamise kõrvaltoimed ( $\geq 3\%$ ) neutropeenia, transaminaaside tõus, oksendamine ja iiveldus. Kõige sagedasemad annuse vähendamise kõrvaltoimed ( $\geq 3\%$ ) olid transaminaaside tõus ja neutropeenia. Kui annuse vähendamine on vajalik patsientidel, keda ravitakse krisotiniibi annusega 250 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada järgmiselt.

- Esimene annuse vähendamine: XALKORI 200 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.
- Teine annuse vähendamine: XALKORI 250 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.
- Püsiv katkestamine, kui XALKORI 250 mg suukaudselt üks kord ööpäevas ei ole talutav.

Annuse vähendamise juhised hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse korral on esitatud tabelis 1 ja 2. Krisotiniibi alla 250 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitavate patsientide puhul tuleb järgida vastavalt tabelites 1 ja 2 olevaid annuse vähendamise juhiseid.

**Tabel 1. XALKORI annuse muudatused – hematoloogiline toksilisus<sup>a,b</sup>**

CTCAE <sup>c</sup> raskusaste	XALKORI ravi
3. aste	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata sama annustamise skeemi
4. aste	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata järgmise väiksema annusega <sup>d, e</sup>

a. Välja arvatud lümfopeenia (välja arvatud juhul, kui sellega kaasnevad kliinilised seisundid, nt oportunistlikud infektsioonid).

b. Patsientide puhul, kellel tekivad neutropeenia ja leukopeenia, vt ka lõigud 4.4 ja 4.8.

c. Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

d. Retsidiivi korral tuleb ravi katkestada, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata manustamist 250 mg üks kord ööpäevas. Ravi XALKORiga peab lõpetama püsivalt, kui 4. astmel tekib retsidiiv.

e. Patsientidel, keda raviti annusega 250 mg üks kord ööpäevas või kellel vähendati annust 250 mg-ni üks kord ööpäevas, tuleb hindamise ajal ravi katkestada.

**Tabel 2. XALKORI annuse muudatused – mittehematoloogiline toksilisus**

CTCAE <sup>a</sup> raskusaste	XALKORI ravi
3. või 4. astmelalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) tõus koos 1. astme üldbilirubiini tõusuga	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni või baastasemeni, siis jätkata 250 mg üks kord ööpäevas ja suurendada annust kuni 200 mg-ni kaks korda ööpäevas, kui see on kliiniliselt talutav <sup>b, c</sup>

CTCAE <sup>a</sup> raskusaste	XALKORI ravi
2., 3. või 4. astme ALAT või ASAT tõus koos samaaegse 2., 3. või 4. astme üldbilirubiini tõusuga (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	Püsiv katkestamine
Mis tahes astmel interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)/pneumoniit	IKH/pneumoniidi kahtluse korral ravi katkestamine ja püsiv katkestamine, kui diagnoositakse raviga seotud IKH/pneumoniit <sup>d</sup>
3. astme QTc pikenedamine	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni, kontrollida ja vajadusel korrigeerida elektrolüütide sisaldust, siis jätkata järgmise väiksema annusega <sup>b, c</sup>
4. astme QTc pikenedamine	Püsiv katkestamine
2. või 3. astme bradükardia <sup>d, e</sup>  Sümptomaatiline, võib olla raske ja meditsiiniliselt oluline, näidustatud meditsiiniline ravi	Ravi katkestamine kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni või südame löögisagedus on 60 või kiirem  Hinnata koostoimet bradükardiat põhjustavate ravimpreparaatidega, aga ka hüpertensioonivastaste ravimpreparaatidega  Kui koostoimet omav ravimpreparaat on kindlaks tehtud ja selle võtmine lõpetatud või annust kohandatud, jätkata eelmise annusega, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni või südame löögisagedus on 60 või kiirem  Kui koostoimet omavat ravimpreparaat ei ole tuvastatud või koostoimet omava ravimi võtmine ei ole lõpetatud või selle annust kohandatud, jätkata vähendatud annusega <sup>c</sup> , kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni või südame löögisagedus on 60 või kiirem
4. astme bradükardia <sup>d, e, f</sup>  Eluohtlikud tagajärjed, näidustatud erakorraline ravi	Püsiv katkestamine, kui koostoimet omavat ravimpreparaati ei ole tuvastatud  Kui koostoimet omav ravimpreparaat on tuvastatud ja selle võtmine lõpetatud või annust kohandatud, jätkata annusega 250 mg üks kord ööpäevas <sup>c</sup> , kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni või südame löögisagedus on 60 või kiirem, tagada pidev jälgimine
4. astme silmahaigus (nägemise kaotus)	Katkestada raske nägemise kaotuse hindamise ajal

a. NCI kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid

b. Ravi XALKORiga peab lõpetama püsivalt, kui vähemalt 3. astmel tekib retsidiiv. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

c. Patsientidel, keda raviti annusega 250 mg üks kord ööpäevas või kellel vähendati annust 250 mg-ni üks kord ööpäevas, tuleb hindamise ajal ravi katkestada.

d. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

e. Südame löögisagedus on alla 60 korra minutis.

f. Retsidiivi korral püsiv katkestamine.

### Maksakahjustus

Krisotiniib metaboliseerub ulatuslikult maksas. Maksakahjustusega patsientidel tuleb krisotiniibiga ravimisel olla ettevaatlik (vt tabel 2 ning lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Vastavalt *National Cancer Institute* (NCI) klassifikatsioonile ei ole krisotiniibi algannuse kohandamine vajalik kerge maksakahjustusega (kas ASAT > ULN (normi ülemine piir) ja üldbilirubiin ≤ ULN või ASAT ja üldbilirubiin > ULN, kuid ≤ 1,5 × ULN) patsientidel. Mõõduka maksakahjustusega (ASAT ja üldbilirubiin > 1,5 × ULN ja ≤ 3 × ULN) patsientidel on soovitatav kasutada krisotiniibi algannust 200 mg kaks korda ööpäevas. Raske maksakahjustusega (ASAT ja üldbilirubiin > 3 × ULN) patsientidel on soovitatav kasutada krisotiniibi algannust 250 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Krisotiniibi annuse kohandamist vastavalt Child Pugh'i klassifikatsioonile ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud.

#### *Neerukahjustus*

Algannuse kohandamine ei ole vajalik kerge [ $60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$ ] või keskmise ( $30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$ ) neerukahjustusega patsientidel, kuna populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas mitte olulisi muutusi krisotiniibi püsikontsentratsioonis neil patsientidel. Krisotiniibi plasmakontsentratsioon võib suureneeda raske neerukahjustusega patsientidel ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ). Raske neerukahjustusega patsientidel, kes ei vaja peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi, tuleb krisotiniibi algannust kohandada kuni 250 mg-ni manustatuna suukaudselt üks kord ööpäevas. Vähemalt 4 nädalat kestnud ravi järel võib sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest annust suurendada kuni 200 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Eakad*

Algannuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Krisotiniibi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, eelistatult koos veega ja neid ei tohi purustada, lahustada ega avada. Neid võib võtta koos söögiga või ilma. Greipfruuti või greibimahla tuleb vältida, sest see võib suurendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni. Vältima peab naistepuna, sest see võib vähendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus krisotiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### ALK või ROS1 staatuse hindamine

Patsiendi ALK- või ROS1 staatuse hindamisel on oluline, et valitakse hästi valideeritud ja töökindel meetod, et vältida valenegatiivseid või valepositiivseid analüüse.

#### Hepatotoksilisus

Krisotiniibiga kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8) ravitud patsientidel on teatatud ravimiga seotud hepatotoksilisusest (sealhulgas surmaga lõppenud juhud). Maksaanalüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, tuleb jälgida iga kahe nädala järel ravi esimese kahe kuu jooksul, seejärel kord kuus kliinilise vajaduse korral, kusjuures sagedamini tuleb kordusproov teha 2., 3. või 4. astme tõusu korral. Transaminaaside tõusuga patsientide kohta vt lõik 4.2.

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit

Krisotiniibiga ravitud patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppev interstitsiaalne

kopsuhaigus (IKH)/pneumoniit. Jälgida tuleb patsiendi IKH-le/pneumoniidile viitavaid kopsusümptomeid. IKH/pneumoniidi kahtluse korral tuleb ravi krisotiniibiga katkestada. Diferentsiaaldiagnostikas peab ravimist põhjustatud IKH/pneumoniidi esinemist kaaluma selliste patsientide puhul, kellel esinevad IKH-sarnased seisundid, nagu pneumoniit, kiirituspneumoniit, hüpersensitiivne pneumoniit, interstitsiaalne pneumoniit, kopsufibroos, äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), alveoliit, kopsuinfiltatsioon, kopsupõletik, kopsuturse, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pleuraefusioon, aspiratsioon, bronhiit, oblitereeriv bronhioliit ja bronheктаasiad. Teised IKH/pneumoniidi võimalikud põhjused tuleb välistada ja ravi krisotiniibiga peab patsientidel IKH/pneumoniidi diagnoosimisel püsivalt lõpetama (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### QT intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes on krisotiniibiga ravitud patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.2) täheldatud QTc pikenemist, mis võib põhjustada ventrikulaarsete tahhüarütmiate (nt *torsade de pointes*) või äkksurma suurenenud riski. Krisotiniibist saadavat kasu ja võimalikke riske peab enne ravi alustamist kaaluma patsientidel, kellel on varem esinenud bradükardia, kellel on anamneesis või kellel on eelsoodumus QTc pikenemiseks, kes võtavad samal ajal antiarütmikume või teisi ravimpreparaate, mis teadaolevalt pikendavad QTc intervalli, ja patsientidel, kellel esinevad oluline varasem südamehaigus ja/või elektrolüütide häired. Nendele patsientidele peab krisotiniibi manustama ettevaatusega ja vajalik on pidev elektrokardiogrammide (EKG), elektrolüütide ning neerufunktsiooni jälgimine. Krisotiniibi kasutamisel peab EKG ja elektrolüütide (nt kaltsium, magneesium, kaalium) taseme näitajad määrama nii lähestikku kui võimalik enne esimese annuse võtmist ning soovitatav on perioodiline elektrokardiogrammi ja elektrolüütide jälgimine, eriti ravi alustamisel, kui esinevad oksendamine, kõhulahtisus, dehüdratsioon või neerutalitluse häired. Vajadusel tuleb elektrolüütide sisaldust korrigeerida. Kui QTc-intervall on baastasemega võrreldes pikenenud 60 millisekundi võrra või rohkem, aga QTc-intervall on alla 500 millisekundi, peab krisotiniibi võtmise katkestama ja kardioloogiga nõu pidama. Kui QT-intervall on pikem kui 500 millisekundit või sellega võrdne, peab koheselt kardioloogiga nõu pidama. QTc pikenemisega patsientide kohta vt lõike 4.2, 4.8 ja 5.2.

### Bradükardia

Kliinilistes uuringutes teatati mis tahes põhjusel tekkinud bradükardiast 13% krisotiniibiga ravitud patsientidest. Krisotiniibi saavatel patsientidel võib tekkida sümptomaatiline bradükardia (nt minestamine, pearinglus, hüpotensioon). Krisotiniibi täielik mõju südame löögisagedusele ei pruugi tekkida enne mitme nädala möödumist ravi algusest. Võimaluse piires vältige krisotiniibi kasutamist koos teiste bradükardilist toimet omavate ravimitega (nt beetablokaatorid, mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumkanalite blokaatorid, nagu verapamiil ja diltiaseem, klonidiin, digoksiin) suure sümptomaatilise bradükardia riski tõttu. Jälgige regulaarselt südame löögisagedust ja vererõhku. Asümptomaatilise bradükardia korral ei ole annuse muutmine vajalik. Sümptomaatilise bradükardiaga patsientide ravi kohta vt lõike „Annuse muutmine” ja „Kõrvaltoimed” (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### Südamepuudulikkus

Krisotiniibiga läbi viidud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus esines kõrvaltoimena raskeid, eluohtlikke või surmaga lõppenud südamepuudulikkuse juhte (vt lõik 4.8).

Krisotiniibi kasutavaid patsiente, nii olemasolevate südamehäiretega kui ka ilma, tuleb jälgida südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes (hingeldus, turse, kiire kehakaalu tõus vedelikupeetuse tõttu). Nende sümptomite täheldamisel tuleb kaaluda annustamise katkestamist, annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

### Neutropeenia ja leukopeenia

Krisotiniibiga läbi viidud ALK- või ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientide kliinilistes uuringutes registreeriti väga sageli (12%) 3. või 4. astme neutropeeniat. Sageli (3%) on registreeritud 3. või 4. astme leukopeeniat (vt lõik 4.8). Krisotiniibiga tehtud kliinilistes uuringutes esines alla 0,5%

patsientidest febrilset neutropeeniat. Täieliku verepildi analüüs koos valgeliblede analüüsiga tuleb läbi viia kliinilise näidustuse korral ning kordusanalüüse tuleb teha sagedamini 3. või 4. raskusastmel esinevate kõrvalekallete puhul või kui tõuseb palavik või tekib infektsioon (vt lõik 4.2).

### Seedetrakti perforatsioon

Krisotiniibi kliinilistes uuringutes esines seedetrakti perforatsiooni juhud. Krisotiniibi turuletulekujärgse kasutamise käigus teatati seedetrakti perforatsiooni surmajuhud (vt lõik 4.8). Krisotiniibi kasutamisel seedetrakti perforatsiooni riskiga patsientidel (nt esinenud divertikuliiti, metastaasid seedetraktis, teadaolevalt seedetrakti perforatsiooni riskiga seotud ravimpreparaatide samaaegne kasutamine) tuleb olla ettevaatlik.

Krisotiniibravi peab katkestama patsientidel, kellel tekib seedetrakti perforatsioon. Patsiente peab teavitama seedetrakti perforatsiooni esmastest haigusnähtudest ja neile tuleb öelda, et perforatsiooni tekkimisel peavad nad kiiresti arstiabi otsima.

### Neeruhäired

Krisotiniibi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel täheldati kreatiniinisalduse suurenemist veres ja kreatiniini kliirensi vähenemist. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatati krisotiniibravi saanud patsientidel neerupuudulikkuse ja ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Samuti täheldati fataalse lõppega, hemodialüüsi vajavatest ning 4. astme hüperkaleemia juhtudest. Soovitav on jälgida patsientide neerufunktsiooni krisotiniibravi alguses ja selle ajal; eriti tähelepanelik tuleb olla patsientidega, kellel esinevad riskifaktorid või kellel on anamneesis neerukahjustus (vt lõik 4.8).

### Neerukahjustus

Krisotiniibi annust tuleb kohandada, kui patsientidel on raske neerukahjustus ja nad ei vaja peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Nägemishäired

Krisotiniibi kliinilistes uuringutes ALK- või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega (N=1722) esines 4 patsiendil (0,2%) nägemisvälja 4. astme kahjustus, millega kaasnes nägemise kaotus. Nägemise kaotuse võimalikud põhjused on nägemisnärvi atroofia ja nägemisnärvi kahjustus.

Esmakordse raske nägemise kaotusega (ühe või mõlema silma parim korrigeeritud nägemisteravus vähem kui 6/60) patsientidel tuleb krisotiniibravi katkestada (vt lõik 4.2). Tuleb läbi viia oftalmoloogiline hindamine, mis hõlmab parima korrigeeritud nägemisteravuse määramist, võrkkesta ülesvõtete tegemist, nägemisväljade hindamist, optilise koherentstomograafia (OTC) uuringuid ning muid esmakordse raske nägemise kaotuse esinemisel teostatavaid hindamisi. Krisotiniibravi jätkamise riskide hindamiseks raske nägemise kaotusega patsientidel ei ole piisavalt andmeid. Otsustamisel, kas krisotiniibravi jätkata või mitte, tuleb lähtuda võimalikust kasust patsiendile.

Juhul, kui nägemishäired püsivad või süvenevad, on soovitatav läbi viia oftalmoloogiline hindamine (vt lõik 4.8).

### Ravimitevahelised koostoimed

Vältida tuleb krisotiniibi kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite või tugevate ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega.

Vältida tuleb krisotiniibi kasutamist koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (vt lõik 4.5). Vältige krisotiniibi kasutamist koos teiste bradükardilist toimet omavate ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, ja/või antiarütmikumidega (vt lõik 4.4, QT-intervalli pikenemine, bradükardia, ja lõik 4.5).

## Ravimi ja toidu vahelised koostoimed

Greipfruudi või greibimahla tarbimist tuleb krisotiniibiga ravi ajal vältida (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

## Mitte-adenokartsinoomi histoloogia

Piiratud teave on olemas ALK- ja ROS1-positiivse mitteadenokartsinoomi, sealhulgas lamerakulise kartsinoomi histoloogiaga NSCLC-ga patsientide kohta (vt lõik 5.1).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakokineetilised koostoimed

#### *Ravimid, mis võivad suurendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas*

Krisotiniibi kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega eeldatavalt suurendab krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas. Krisotiniibi kasutamisel suukaudse üksikannusena 150 mg koos ketokonasooliga (200 mg kaks korda ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, oli tulemuseks krisotiniibi suurenenud sisaldus plasmas, kus krisotiniibi kõveraallane pindala nullist lõpmatuseni ( $AUC_{inf}$ ) ja maksimaalse täheldatud plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) väärtused olid vastavalt 3,2 ja 1,4 korda suuremad võrreldes olukorraga, kui krisotiniibi kasutati üksikravimina.

Krisotiniibi korduva annuse (250 mg üks kord ööpäevas) kasutamisel koos itrakonasooli korduva annusega (200 mg üks kord ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, olid tulemuseks krisotiniibi kõrgemad tasakaalukontsentratsiooni  $AUC_{tau}$  ja  $C_{max}$  väärtused, mis olid vastavalt ligikaudu 1,6 ja 1,3 korda suuremad võrreldes olukorraga, kui krisotiniibi kasutati ainukese ravimina.

Vältima peab kasutamist koos tugevatega CYP3A4 inhibiitoritega (sealhulgas, kuid mitte ainult atasanaviir, ritonaviir, kobitsistaat, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin ja erütromütsiin). Erandiks on juhud, kus võimalik kasu patsiendile kaalub üles riskid, ning sel juhul tuleb patsienti krisotiniibi kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Füsioloogial põhinevad farmakokineetilised simulatsioonid eeldasid krisotiniibi tasakaalukontsentratsiooni AUC 17%-list suurenemist pärast ravi mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks diltiaseem või verapamiil). Seetõttu peab olema ettevaatlik krisotiniibi manustamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega.

Greipfruit või greibimahl võivad suurendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni ja seda tuleb vältida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Ravimid, mis võivad vähendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas*

Krisotiniibi 250 mg korduva annuse (250 mg kaks korda ööpäevas) kasutamisel koos rifampitsiini korduva annusega (600 mg üks kord ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 indutseerija, oli tulemuseks krisotiniibi vähenenud püsikontsentratsiooni  $AUC_{tau}$  ja  $C_{max}$  väärtused vastavalt 84% ja 79% võrreldes olukorraga, kui krisotiniibi kasutati üksikravimina. Vältida tuleb kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega sealhulgas, kuid mitte ainult, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin ja naistepuna ürt (vt lõik 4.4).

Mõõdukate indutseerijate sealhulgas, kuid mitte ainult, efavirensi või rifabutiini, toime ei ole selgelt tõestatud, seega nende samaaegset manustamist koos krisotiniibiga tuleb vältida.

#### *Manustamine samaaegselt mao pH taset tõstvate ravimitega*

Krisotiniibi lahustuvus vees sõltub pH-st, kuna madal (happeline) pH-tase suurendab lahustuvust.



Ühekordse 250 mg krisotiniibi annuse manustamisel pärast ravi 40 mg esomeprasooliga üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul vähenes krisotiniibi üldine kontsentratsioon ( $AUC_{inf}$ ) ligikaudu 10% ja maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) jäi samaks; üldise kontsentratsiooni muutuse ulatus ei olnud kliiniliselt oluline. Seega ei ole krisotiniibi algannuse kohandamine vajalik mao pH-d suurendavate ainetega (nt prootonpumba inhibiitorid, H2 blokaatorid või antatsiidid) kooskasutamisel.

#### *Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib krisotiniib mõjutada*

Pärast 28-päevast krisotiniibi manustamist vähihaigetele annuses 250 mg kaks korda ööpäevas oli suukaudse midasolaami  $AUC_{inf}$  3,7 korda kõrgem kui midasolaami manustamisel üksikannusena, mis viitab sellele, et krisotiniib on keskmine CYP3A inhibiitor. Seetõttu tuleb vältida krisotiniibi manustamist koos CYP3A substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, sealhulgas, kuid mitte ainult alfentaniil, tsisapriid, tsüklosporiin, ergotamiini derivaadid, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus (vt lõik 4.4). Kui on vaja kasutada nende ravimite kombinatsioone, tuleb patsiente hoolikalt kliiniliselt jälgida.

*In vitro* uuringud näitasid, et krisotiniib on CYP2B6 inhibiitor. Seega võib krisotiniib suurendada nende koosmanustatavate ravimite plasmakontsentratsioone, mida metaboliseerib CYP2B6 (nt bupropioon, efavirens).

Inimese maksarakkude *in vitro* uuringud näitasid, et krisotiniib võib indutseerida pregnaani X retseptori (PXR) ja konstitutiivse androstaani retseptori (CAR) poolt reguleeritud ensüüme (nt CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Indutseerimist *in vivo* siiski ei täheldatud, kui krisotiniibi manustati koos CYP3A4 substraadi midasolaamiga. Ettevaatlik tuleb olla krisotiniibi manustamisel koos ravimitega, mis enamasti metaboliseeritakse nende ensüümide poolt. Märkima peab ka koosmanustatavate suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsuse võimalikku vähenemist.

*In vitro* uuringud näitasid, et krisotiniib on nõrk uridiindifosfaat-glükuronosültransferaasi (UGT)1A1 ja UGT2B7 inhibiitor. Seetõttu võib krisotiniib potentsiaalselt suurendada samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioone, mis metaboliseeritakse peamiselt UGT1A1 (nt raltegraviir, irinotekaan) või UGT2B7 (morfiin, naloksoon) poolt.

*In vitro* uuringu alusel eeldatakse, et krisotiniib inhibeerib intestinaalset P-gp-d. Seega, krisotiniibi manustamine koos ravimitega, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin), võib viimaste ravi- ja kõrvaltoimed suurenda. Krisotiniibi manustamisel koos nende ravimitega on soovitatav tähelepanelik kliiniline jälgimine.

Krisotiniib on OCT1 ja OCT2 inhibiitor *in vitro*. Seetõttu võib krisotiniib potentsiaalselt suurendada samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioone, kui need on OCT1 või OCT2 substraadid (nt metformiin, prokaiinamiid).

#### Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes krisotiniibiga on täheldatud QT intervalli pikenemist. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda krisotiniibi manustamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli, või ravimitega, mis on võimelised indutseerima torsade de pointes'i [nt IA klassi (kinidiin, disopüramiid) või III klassi ravimid (amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid), metadoon, tsisapriid, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne]. Nende ravimitega kombineerimisel tuleb jälgida QT intervalli (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kliinilistes uuringutes on registreeritud bradükardiat, mistõttu tuleb krisotiniibi suure bradükardiariski tõttu kasutada ettevaatusega koos teiste bradükardiliste ravimitega (nt mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid, nagu verapamiil ja diltiaseem, beetablokaatorid, klonidiin, guanfatsiin, digoksiin, meflokviiin, antikoliinesteraas, pilokarpiin) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Meeste ja naiste kontratseptsioon

Viljakas eas naistele tuleb soovitada vältida rasestumist ravi ajal XALKORIGA.

Ravi ajal tuleb kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid ja seda kuni 90 päeva pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

### Rasedus

XALKORI võib rasedatele manustamisel põhjustada lootekahjustusi. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Puuduvad andmed krisotiniibi kasutamise kohta rasedatel. Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui ema kliiniline seisund nõuab ravi. Rasedaid või patsiente, kes rasestuvad krisotiniibi kasutamise ajal, või meessoost patsiente, kelle partnerid on rasedad, tuleb teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas krisotiniib ja tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimaliku lootekahjustuse tõttu tuleb ravi ajal XALKORIGA soovitada emadel imetamist vältida (vt lõik 5.3).

### Fertiilsus

Mittekliiniliste ohutuse uuringute andmete põhjal võib ravi XALKORIGA vähendada nii meeste kui ka naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Nii mehed kui ka naised peavad enne ravi läbima viljakuse säilitamisega seotud nõustamise.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

XALKORI kasutamisel peavad patsiendid olema autot juhtides või masinatega töötades ettevaatlikud, sest neil võib esineda sümptomaatilist bradükardiat (nt minestamist, pearinglust või hüpotensiooni), nägemishäireid või väsimust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool toodud andmed näitavad XALKORI toimet 1669-l ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendil, kes osalesid kahes randomiseeritud 3. faasi uuringus (uuringud 1007 ja 1014) ja kahes ühe ravirühmaga uuringus (uuringud 1001 ja 1005), ning 53-l ROS1-positiivse NSCLC-ga patsiendil, kes osalesid ühe ravirühmaga uuringus 1001; kokku uuriti 1722 patsienti (vt lõik 5.1). Need patsiendid said alustuseks suukaudse annuse 250 mg, mida võeti pidevalt kaks korda ööpäevas. Uuringus 1014 oli ravi mediaanne kestus krisotiniibi rühma patsientidel (N = 171) 47 nädalat; keemiaravi rühmast krisotiniibravile üle toodud patsientide rühmas (N = 109) oli ravi mediaanne kestus 23 nädalat. Uuringus 1007 oli ravi mediaanne kestus krisotiniibi ravirühmas (N = 172) 48 nädalat. ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidega uuringutes 1001 (N = 154) ja 1005 (N = 1063) oli ravi mediaanne kestus vastavalt 57 ja 45 nädalat. ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientide uuringus 1001 (N = 53) oli ravi mediaanne kestus 101 nädalat.

1722 ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientide hulgas olid kõige tõsisemad kõrvaltoimed hepatotoksilisus, IKH/pneumoniit ja QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4). ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 25\%$ ) nägemishäired, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, turse, kõhukinnisus, transaminaaside tõus, väsimus, söögiisu vähenemine, pearinglus ja neuropaatia.

## Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on esitatud kõrvaltoimed, mis on registreeritud 1722-l ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsiendil, kes said kahes randomiseeritud 3. faasi uuringus (1007 ja 1014) ja kahes ühe rühmaga kliinilises uuringus (1001 ja 1005) krisotiniibravi (vt lõik 5.1).

Kõige sagedasemad ravi katkestamisega seotud kõrvaltoimed ( $\geq 3\%$ , esinemissagedus mis tahes põhjustel) olid neutropeenia (11%), transaminaaside tõus (7%), oksendamine (5%) ja iiveldus (4%). Kõige sagedasemad annuse vähendamisega seotud kõrvaltoimed ( $\geq 3\%$ , esinemissagedus mis tahes põhjustel) olid transaminaaside tõus (4%) ja neutropeenia (3%).

Ravi lõpetamisega seotud mis tahes kõrvalnähtudekkisid 302 (18%) patsiendil ja neist kõige sagedasemad ( $\geq 1\%$ ) olid interstitsiaalne kopsuhaigus (1%) ja transaminaaside tõus (1%).

Tabelis 3 esitatud kõrvaltoimed on toodud organsüsteemide klasside ja esinemissageduste kaupa, mis on jaotatud järgmistesse kategooriatesse: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas grupis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. Krisotiniibiga registreeritud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (N = 1722)\***

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Neutropeenia <sup>a</sup> (22%) Aneemia <sup>b</sup> (15%) Leukopeenia <sup>c</sup> (15%)		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Vähenenud söögiisu (30%)	Hüpfosfateemia (6%)	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Neuropaatia <sup>d</sup> (25%) Maitsetundlikkuse häired (21%)		
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemishäired <sup>e</sup> (63%)		
<b>Südame häired</b>	Pearinglus <sup>f</sup> (26%) Bradükardia <sup>g</sup> (13%)	Südamepuudulikkus <sup>h</sup> (1%) Pikenenud QT-intervalliga elektrokardiogramm (4%) Sünkoop (3%)	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>i</sup> (3%)	
<b>Mao- ja sooletrakti häired</b>	Oksendamine (51%) Kõhulahtisus (54%) Iiveldus (57%) Kõhukinnisus (43%) Kõhuvalu <sup>j</sup> (21%)	Ösofagiit <sup>k</sup> (2%) Düspepsia (8%)	Seedetrakti perforatsioon <sup>l</sup> (<1%)
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Transaminaaside tõus <sup>m</sup> (32%)	Vere aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine (7%)	Maksapuudulikkus (<1%)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Nahalööve (13%)		
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Neerutsüst <sup>n</sup> (3%) Suurenenud kreatiniinisaldus veres <sup>o</sup> (8%)	Äge neerupuudulikkus (< 1%) Neerupuudulikkus (< 1%)
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Tursed <sup>p</sup> (47%) Väsimus (30%)		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Uuringud		Testosteroonitaseme langus veres <sup>q</sup> (2%)	

Kõrvaltoimete nimetused, mis väljendasid sama meditsiinilist mõistet või seisundit, rühmitati ja neist teatati tabelis 3 kui ühest ravimi kõrvaltoimest. Nimetused, millest teatati uuringu raames kuni andmekogumise lõppkuupäevani ja mis panustasid asjakohasele ravimi kõrvaltoimele, on toodud sulgudes – vt allpool.

- Neutropeenia (febriilne neutropeenia, neutropeenia, neutrofiilide arv vähenenud)
- Aneemia (aneemia, hemoglobiini sisaldus vähenenud, hüpokroomne aneemia)
- Leukopeenia (leukopeenia, vere valgeliblede arv vähenenud)
- Neuropaatia (kõrvetustunne, düsesteesia, formikatsioon, koordineerimishäired, hüperesteesia, hüpesteesia, hüpotoonia, motoorse funktsiooni häire, lihaste atroofia, lihasnõrkus, neuralgia, neuriit, perifeerne neuropaatia, neurotoksilisus, paresteesia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, peroneaalnärvi halvatus, polüneuropaatia, sensoorne häire, nahapõletustunne)
- Nägemishäired (kahelinägemine, halo nägemine, fotofoobia, fotopsia, ähmastunud nägemine, vähenenud nägemisteravus, ere nägemine, nägemise halvenemine, nägemise perseveratsioon, klaaskeha hõljumid)
- Pearinglus (tasakaaluhäired, pearinglus, posturaalne pearinglus, presüünkoop)
- Bradükardia (bradükardia, südame löögisageduse aeglustumine, siinusbradükardia)
- Südamepuudulikkus (südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, väljutusfraktsiooni langus, vasaku vatsakese puudulikkus, kopsuturse). Mitmes kliinilises uuringus (n=1722) esines 19 (1,1%) kriotiniibiga ravitud patsiendil mis tahes astmes südamepuudulikkus, 8 (0,5%) patsiendil esines 3. või 4. astme ja kolmel (0,2%) patsiendil surmaga lõppenud haigus
- Interstitsiaalne kopsuhaigus (äge respiratoorse distressi sündroom, alveoliit, interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit)
- Kõhuvalu (ebamugavustunne kõhu piirkonnas, kõhuvalu, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhu valulikkus)
- Ösofagiit (ösofagiit, söögitoru haavand)
- Seedetrakti perforatsioon (seedetrakti perforatsioon, soole perforatsioon, jämesoole perforatsioon)
- Transaminaaside tõus (tõusnudalaniini aminotransferaas, tõusnud aspartaadi aminotransferaas, tõusnud gamma-glutamüültransferaas, maksaensüümi taseme tõus, maksafunktsiooni halvenemine, kõrvalekalle maksafunktsiooni analüüsis, tõusnud transaminaasid)
- Neerutsüst (neeruabstsess, neerutsüst, neerutsüsti veritsemine, neerutsüsti infektsioon)
- Kreatiniinisalduse suurenemine veres (kreatiniinisalduse suurenemine veres, kreatiini renaalne kliirens vähenemine).
- Tursed (näoturse, generaliseerunud turse, lokaalne paistetused, lokaalne turse, turse, perifeerne turse, periorbitaalne turse).
- Testosteroonitaseme langus veres (testosteroonitaseme langus veres, hüpogonadism, teisene hüpogonadism).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Hepatotoksilisus*

Kliinilistes uuringutes esines surmaga lõppenud ravimiga seotud hepatotoksilisust 0,1%-l 1722 patsiendist, keda raviti kriotiniibiga. Samaaegset ALAT-i ja/või ASAT-i taseme tõusu  $\geq 3 \times \text{ULN}$  ja üldbilirubiini tõusu  $\geq 2 \times \text{ULN}$  ilma alkaalse fosfataasi olulise tõusuta ( $\leq 2 \times \text{ULN}$ ) on täheldatud vähem kui 1%-l kriotiniibravi saanud patsientidest.

ALAT-i või ASAT-i tõusu 3. või 4. raskusastmele täheldati vastavalt 187-l (11%) ja 95-l (6%) patsiendil. 17 (1%) patsiendil tuli ravi seoses transaminaaside taseme tõusuga täielikult lõpetada, mis näitab, et need nähud olid üldjuhul ravitavad annuse muutmisega, nagu tabelis 2 määratletud (vt lõik 4.2). Randomiseeritud 3. faasi uuringus 1014 täheldati ALAT-i või ASAT-i tõusu 3. või 4. raskusastmele 15% ja 8%-l kriotiniibravi saanud patsientidest võrreldes 2% ja 1%-ga keemiaravi saanud patsientidega. Randomiseeritud 3. faasi uuringus 1007 täheldati ALAT-i või ASAT-i tõusu 3. või 4. raskusastmele 18% ja 9%-l kriotiniibravi saanud patsientidest ning 5% ja < 1%-l keemiaravi saanud patsientidest.

Transaminaaside tõus tekkis tavaliselt esimese kahe ravikuu jooksul. Kriotiniibi uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientidega oli transaminaaside 1. või 2. raskusastmele tõusude tekkimise mediaanaeg 23 päeva. Transaminaaside 3. või 4. raskusastmeni tõusude tekkimise mediaanaeg ulatus 43 päevani.

Transaminaaside 3. ja 4. raskusastmega tõusud olid üldiselt pöörduvad pärast ravi katkestamist. Seoses transaminaaside tõusuga oli krisotiniibravi uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientidega (N = 1722) annuste vähendamine vajalik 76 (4%) patsiendil. 17 (1%) patsiendil oli vaja ravi täielikult lõpetada.

Patsiente peab hepatotoksilisuse suhtes jälgima ja ravima vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud soovitudele.

#### *Seedetrakti häired*

Iiveldus (57%), kõhulahtisus (54%), oksendamine (51%) ja kõhukinnisus (43%) olid kõige sagedamini registreeritud mis tahes põhjustel tekkinud seedetraktiga seotud kõrvalnähud. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge kuni keskmise raskusastmega. Iivelduse ja oksendamise tekkimise mediaanaeg ulatus 3 päevani ning need kõrvaltoimed taandusid pärast kolme nädala möödumist. Toetusravi peab hõlmama oksendamisvastaste ravimpreparaatide kasutamist. Mediaanaeg kõhulahtisuse ja kõhukinnisuse tekkimiseni oli vastavalt 13 ja 17 päeva Kõhulahtisuse ja kõhukinnisuse toetusravi peab hõlmama vastavalt standardsete kõhulahtisusevastaste ning lahtistavate ravimpreparaatide kasutamist. Krisotiniibi kliinilistes uuringutes esines seedetrakti perforatsiooni juhud. Seedetrakti perforatsiooni surmajuhutudest teatati ka krisotiniibi turuletulekujärgse kasutamise käigus (vt lõik 4.4).

#### *QT-intervalli pikenemine*

Uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega registreeriti QTcF (Fridericia meetodiga korrigeeritud QT)  $\geq 500$  ms 34 (2,1%) patsiendil 1619-st vähemalt ühe algtasemejärgse EKG-hindamisega ja QTcF  $\geq 60$  ms maksimaalset suurenemist võrreldes algtasemega täheldati 79 (5,0%) patsiendil 1585-st algtaseme ja vähemalt ühe algtasemejärgse EKG-hindamisega. Mis tahes põhjustel tekkinud 3. või 4. raskusastmega QT pikenemist elektrokardiogrammil esines 27 (1,6%) patsiendil 1722-st (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2).

Ühe ravirühmaga EKG alamuuringus (vt lõik 5.2), milles kasutati pimemeetodil manuaalseid EKG mõõtmisi, suurenes 11-l (21%) patsiendil algtasemega võrreldes QTcF-väärtus  $\geq 30$  kuni  $< 60$  ms ja ühel patsiendil (2%) suurenes algtasemega võrreldes QTcF-väärtus  $\geq 60$  ms. Mitte ühelgi patsiendil ei olnud maksimaalset QTcF-väärtust  $\geq 480$  ms. Paiknevuskarakteristikute analüüsi kohaselt oli QTcF-i suurim keskmine muutus algtasemega võrreldes 12,3 ms [(95% CI 5,1...19,5 ms, vähimruutkeskmine dispersioonanalüüsi (ANOVA) põhjal], mis tekkis 2. tsükli 1. päeval 6 tunni möödumisel manustamisest. QTcF algtasemega võrreldes olid vähimruutkeskmise erinevuse 90% usaldusintervalli kõik ülempiirid kõikides 2. tsükli 1. päeva ajapunktides  $< 20$  ms.

QT pikenemine võib põhjustada arütmiaid ja on äkksurma riskifaktoriks. QT pikenemine võib kliiniliselt avalduda bradükardia, pearingluse või minestusena. Elektrolüütide häired, dehüdratsioon ja bradükardia võivad suurendada QT pikenemise riski ja seega on soovitatav perioodiline elektrokardiogrammi (EKG) ja elektrolüütide taseme jälgimine patsientidel, kellel on seedetrakti toksilisus (vt lõik 4.4).

#### *Bradükardia*

Krisotiniibi uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega registreeriti mis tahes põhjustel tekkinud bradükardiat 219 (13%) patsiendil 1722-st krisotiniibiga ravitud patsiendist. Enamik nähte olid kerge raskusastmega. Kokku 259 (16%) vähemalt ühe algtasemejärgse eluliste näitajate hindamisega patsiendil 1666-st oli pulsisagedus  $< 50$  lööki/min.

Bradükardiaga seotud ravimpreparaatide samaaegset kasutamist peab hoolikalt kaaluma. Patsiente, kellel tekib sümptomaatiline bradükardia, peab ravima vastavalt annuse muutmise ning hoiatuste ja ettevaatusabinõude lõikudes antud soovitudele (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

### *Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit*

Krisotiniibiga ravitud patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppev interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)/pneumoniit. Krisotiniibi uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientidega (N = 1722) esines 50-l (3%) krisotiniibiga ravitud patsiendil mis tahes astmes mis tahes põhjustel tekkinud IKH, sealhulgas 18 (1%) patsiendil esines 3. või 4. astme ja 8 (< 1%) patsiendil fataalse lõpuga. Vastavalt sõltumatu hindamiskomitee (IRC) hinnangule ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidest (N = 1669) esines 20 (1,2%) patsiendil kopsuhaigus (IKH)/pneumoniit sh 10 (< 1%) patsiendil fataalse lõpuga. Üldiselt leidsid need juhud aset kolme kuu jooksul pärast ravi algust. IKH-le/pneumoniidile viitavate kopsusümptomitega patsiente peab jälgima. Teised IKH/pneumoniidi võimalikud põhjused peab välistama (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Nägemishäired*

Krisotiniibi kliinilistes uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega (N = 1722) esines 4 patsiendil (0,2%) nägemisvälja 4. astme kahjustus, millega kaasnes nägemise kaotus. Nägemise kaotuse võimalike põhjustena on välja toodud nägemisnärvi atroofia ja nägemisnärvi kahjustus (vt lõik 4.4).

Mis tahes põhjustel tekkinud nägemishäireid, kõige sagedamini nägemise halvenemist, fotopsiat, ähmastunud nägemist ja klaaskeha hõljumeid esines 1084 (63%) patsiendil 1722-st krisotiniibiga ravitud patsiendist. 1084-st nägemishäirega patsiendist 95%-l olid nähud kerge raskusastmega. 7 (0,4%) patsiendil ravi ajutiselt katkestati ja 2 (0,1%) patsiendil vähendati seoses nägemishäirega annust. Ühelgi 1722-st krisotiniibiga ravitud patsiendist ei lõpetatud ravi täielikult.

Nägemishäirete hindamise küsimustiku (*Visual Symptom Assessment Questionnaire*, VSAQ-ALK) alusel registreeriti uuringus 1007 ja uuringus 1014 krisotiniibiga ravitud patsientidel nägemishäirete suurem esinemissagedus võrreldes keemiaravi saanud patsientidega. Nägemishäired tekkisid üldiselt ravimi võtmise esimesel nädalal. Randomiseeritud 3. faasi uuringutes 1007 ja 1014 registreeriti enamikul krisotiniibi-rühma patsientidel (> 50%) nägemishäireid, mis tekkisid sagedusega 4...7 päeva igal nädalal, kestsid kuni üks minut ja mõjutasid vähe või ei mõjutanud üldse (skoorid 0...3 10-pallisel skaalal) igapäevaseid tegevusi, mis olid loetletud küsimustikus VSAQ-ALK.

Oftalmoloogilises alamuuringus, milles kasutati kindlaksmääratud aegadel spetsiifilisi oftalmilisi hindamisi, osales 54 patsienti, kellel oli NSCLC ja kellele manustati krisotiniibi 250 mg kaks korda ööpäevas. 38 patsiendil (70,4%) 54-st tekkis ravi ajal mis tahes põhjustel mõni silma kahjustuste organsüsteemi klassi kõrvaltoime ning neist 30 patsiendil tehti silmauuring. 30 patsiendist 14-l (36,8%) leiti mis tahes tüüpi oftalmiline kõrvalekalle ning 16 patsiendil (42,1%) oftalmilist leidu ei olnud. Kõige sagedasemad leiud olid seotud pilulambi biomikroskoopia (21,1%), fundoskoopia (15,8%) ja nägemisteravuse (13,2%) vaatlusega. Paljudel patsientidel täheldati ka olemasolevaid oftalmilisi kõrvalekaldeid ja samaaegseid haigusseisundeid, mis võisid silmadega seotud leidudele kaasa aidata, ja kindlat põhjuslikku seost krisotiniibiga ei olnud võimalik kindlaks määrata. Vesivedeliku rakkude arvuga ja eeskambri helenduse hindamisega seotud leide ei olnud. Krisotiniibiga seotud nägemishäireid ei seostatud parima korregeeritud nägemisteravuse, klaaskeha, reetina või silmanärvi muutustega.

Esmakordse 4. astme nägemise kaotusega patsientidel tuleb krisotiniibravi katkestada ning läbi viia oftalmoloogiline hindamine. Oftalmoloogiline hindamine on soovitatav juhul, kui nägemishäired püsivad või süvenevad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Närvisüsteemi häired*

Mis tahes põhjustel tekkinud neuropaatia, nagu on määratletud tabelis 3, esines 435 (25%) patsiendil 1722-st krisotiniibiga ravitud patsiendist. Maitsetundlikkuse häireid registreeriti nendes uuringutes samuti väga sageli ja kõik need olid peamiselt 1. raskusastmega.

## Neerutsüst

Mis tahes põhjustel tekkinud kompleksseid neerutsüste esines 52-l (3%) patsiendil 1722-st krisotiniibiga ravitud patsiendist. Mõnel patsiendil täheldati lokaalsete tsüstide invasiooni neerust väljapoole. Patsientidel, kellel tekivad neerutsüstid, peab kaaluma perioodilist järelvalvet piltidiagnostika ja uriinianalüüsi kasutamisega.

## Neutropeenia ja leukopeenia

Uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega (N = 1722) täheldati 212-l (12%) krisotiniibiga ravitud patsiendil 3. või 4. raskusastme neutropeeniat. Mis tahes raskusastmega neutropeenia tekkimise mediaanaeg oli 89 päeva. Neutropeenia oli seotud annuse vähendamise või ravi täieliku lõpetamisega vastavalt 3%-l ja < 1%-l patsientidest. Krisotiniibiga tehtud kliinilistes uuringutes esines alla 0,5%-l patsientidest febrilset neutropeeniat.

Uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega (N = 1722) täheldati 48-l (3%) krisotiniibiga ravitud patsiendil 3. või 4. raskusastme leukopeeniat. Mis tahes raskusastme leukopeenia tekkimise mediaanaeg oli 85 päeva.

Leukopeenia oli seotud annuse vähendamisega < 0,5%-l patsientidest ning ei olnud ühelgi patsiendil seotud krisotiniibravi püsiva lõpetamisega.

Krisotiniibi uuringutes ALK-positiivse või ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega täheldati 3. või 4. raskusastmele vastavaid leukotsüütide ja neutrofiilide vähenemise muutusi vastavalt sagedusega 4% ning 13%.

Täieliku verepildi analüüsi koos valgeliblede analüüsiga tuleb läbi viia kliinilise näidustuse korral ning kordusanalüüsi tuleb teha sagedamini 3. või 4. raskusastmel esinevate kõrvalekallete puhul või kui tõuseb palavik või tekib infektsioon. Laboratoorsete vereanalüüsides kõrvalekalletega patsientide kohta vaata lõiku 4.2.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Selle ravimpreparaadi üleannustamise ravi seisneb üldises toetusravis. XALKORI jaoks ei ole antidooti.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained – proteiin-kinaasi inhibiitor; ATC-kood: L01XE16.

### Toimemehhanism

Krisotiniib on selektiivne väiksemolekuline ALK retseptori türosiinkinaasi (RTK) ja selle onkogeensete variantide (st ALK liitumisjuhtude ja valitud ALK mutatsioonide) inhibiitor. Krisotiniib on samuti hepatotsüütide kasvufaktori retseptori (*Hepatocyte Growth Factor Receptor*, HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) ja türosiinkinaasi RON-retseptori inhibiitor. Krisotiniib näitas kontsentratsioonist sõltuvat ALK, ROS1 ja c-Met-i kinaasi aktiivsuse inhibeerimist biokeemilistes proovides ning rakuproovides inhibeeris see fosforüleerimist ja muutis kinaasist sõltuvaid fenotüüpe. Krisotiniib

näitas tugevat ja selektiivset kasvuihbitsiooni aktiivsust ning see indutseeris apoptoosi kasvajakuliinides, kus väljendusid ALK liitumisjuhud (sealhulgas ehinodermse mikrotoobuliga seotud valgusarnane-4 [EML4]-ALK ja nukleofosmiin [NPM]-ALK), ROS1 liitumisjuhud või *ALK* või *MET* geenilookuste amplifikatsioon. Krisotiniib näitas kasvajakavastast toimet, sealhulgas märgitud tsütoreduktiivset kasvajakavastast aktiivsust hiirtel, kes omasid kasvajakalist võõrkude, kus esines ALK liitvalke. Krisotiniibi kasvajakavastane toime oli annusest sõltuv ja korreleerus farmakodünaamilise ALK liitvalkude (sealhulgas EML4-ALK ja NPM-ALK) fosforülatsiooni inhibeerimisega kasvajakates *in vivo*. Krisotiniib näitas ka märkimisväärset kasvajakavastast toimet hiire siirdkoe uuringutes, kus kasvajakad loodi NIH-3T3 rakuliinide paneeli abil, mis on loodud väljendama inimese kasvajakates tuvastatud ROS1 liitumisi. Krisotiniibi kasvajakavastane efektiivsus oli annusest sõltuv ja korreleerus ROS1 fosforüleerimise pärssimisega *in vivo*.

### Kliinilised uuringud

*Varem ravimata ALK-positiivne kaugelearenenud NSCLC – randomiseeritud 3. faasi uuring 1014*  
Krisotiniibi efektiivsust ja ohutust ALK-positiivse metastaatilise NSCLC-ga patsientide ravis, kes ei olnud varem saanud kaugelearenenud haiguse süsteemset ravi, näidati ülemaailmses randomiseeritud, avatud uuringus 1014.

Kogu populatsiooni analüüsi kuulus 343 patsienti, kellel oli enne randomiseerimist fluorestsents *in situ* hübriidisatsiooni (FISH) meetodil kindlaksmääratud ALK-positiivne kaugelearenenud NSCLC: 172 patsienti randomiseeriti krisotiniibi rühma ja 171 patsienti keemiaravi rühma (pemetrekseed + karboplatiin või tsisplatiin; kuni 6 ravitsükli). Uuringu üldpopulatsiooni demograafiliste ja haiguse tunnuste järgi olid 62% naised, mediaanne vanus 53 aastat, uuringueelne üldseisund ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skaalal 0 või 1 (95%), 51% europiidsest rassist ja 46% asiadid, 4% suitsetajad, 32% endised suitsetajad ja 64% ei olnud kunagi suitsetanud. Uuringu üldpopulatsiooni haiguse tunnused olid: metastaatiline haigus 98%-l patsientidest, 92%-l patsientidest klassifitseeriti kasvaja histoloogiliselt adenokartsinoomiks ja 27%-l patsientidest olid metastaasid ajus.

Patsiendid võisid jätkata uurija otsusel krisotiniibravi pärast soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumidega (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) määratletud haiguse progresseerumist, kui ravi oli patsiendile kliiniliselt kasulik. Krisotiniibravi saanud 65 patsienti 89-st (73%) ja 11 keemiaravi saanud patsienti 132-st (8,3%) jätkas ravi vähemalt 3 nädalat pärast haiguse objektiivset progresseerumist. Keemiaravile randomiseeritud patsiendid said minna üle krisotiniibile, et kasutada krisotiniibi pärast RECIST-iga määratletud haiguse progresseerumist, mida oli kinnitatud sõltumatu radioloogilise läbivaatusega (*independent radiological review*, IRR). 144 (84%) patsienti jätkas keemiaravi rühmas seejärel krisotiniibraviga.

IRRI hinnangul pikendas krisotiniib keemiaraviga võrreldes oluliselt progresseerumisvaba elulemust (*Progression-Free Survival*, PFS), mis oli selle uuringu esmane tulemusnäitaja. Krisotiniibi positiivne mõju PFS-ile püsis kõigi patsienditunnuste alarühmade algtasemetel lõikes, nagu vanus, sugu, rass, suitsetamine, aeg diagnoosist, üldseisundi skoor ECOG-skaalal ja ajumetastaaside esinemine. Krisotiniibravi saanud patsientidel olid üldise elulemuse näitajad arvuliselt paranenud, kuid paranemine ei olnud statistiliselt oluline. Randomiseeritud 3. faasi uuringu 1014 andmed efektiivsuse kohta on kokkuvõttes esitatud tabelis 4 ning joonistel 1 ja 2 on vastavalt kujutatud PFS-i ja üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõveraid.



**Tabel 4. Randomiseeritud 3. faasi uuringu 1014 efektiivsusega seotud tulemused (kogu populatsiooni analüüs) varem ravimata ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga\* patsientidel**

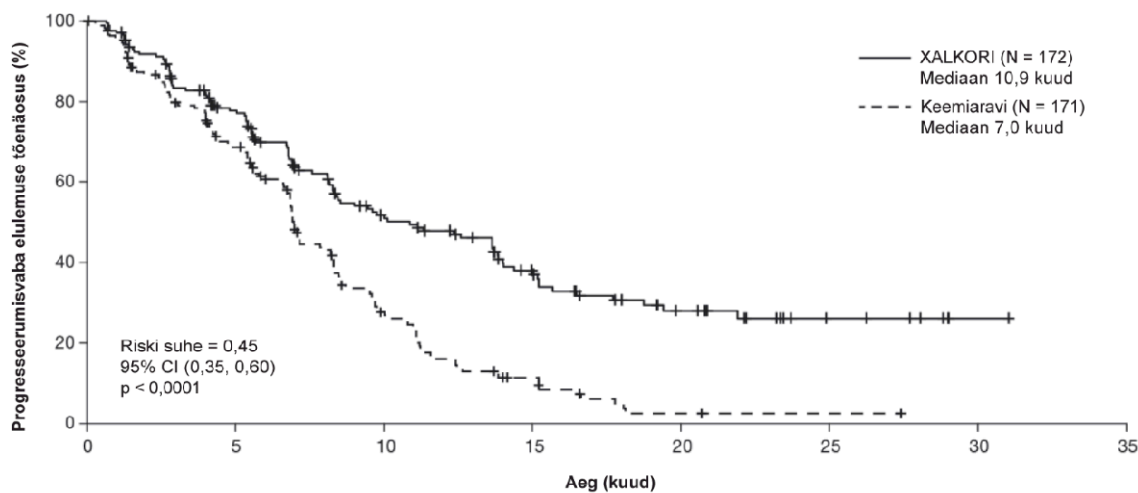
Ravivastuse näitaja	Krisotiniib N = 172	Keemiaravi N = 171
<b>Progresseerumisvaba elulemus (IRR-i alusel)</b>		
Sündmuste arv, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
PFS-i mediaan, kuud (95% CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 <sup>a</sup> (6,8; 8,2)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,45 (0,35; 0,60)	
p-väärtus <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Üldine elulemus<sup>d</sup></b>		
Surmade arv, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
OS-i mediaan, kuud (95% CI)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,76 (0,55; 1,05)	
p-väärtus <sup>c</sup>	0,0489	
12-kuulise elulemuse tõenäosus, <sup>d</sup> % (95% CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
18-kuulise elulemuse tõenäosus, <sup>d</sup> % (95% CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
48-kuulise elulemuse tõenäosus, <sup>d</sup> % (95% CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
<b>Objektiivse ravivastuse sagedus (IRR-i alusel)</b>		
Objektiivse ravivastuse määr, % (95% CI)	74% (67; 81)	45% <sup>e</sup> (37; 53)
p-väärtus <sup>f</sup>	< 0,0001	
<b>Ravivastuse kestus</b>		
Kuudes <sup>g</sup> (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Lühendid: CI = usaldusvahemik; HR = riski suhe; IRR = sõltumatu radioloogiline läbivaatus; N/n = patsientide arv; NR = ei saavutatud; PFS = progresseerumisvaba elulemus; OS = üldine elulemus.

\* PFS, objektiivne ravivastuse määr ja ravivastuse kestus tuginevad andmekogumise lõpetamisele kuupäevaga 30. november 2013. Üldise elulemuse andmed tuginevad viimase patsiendi viimase visiidi kuupäevale (30. november 2016), järelkontrolli mediaanaeg oli seega ligikaudu 46 kuud.

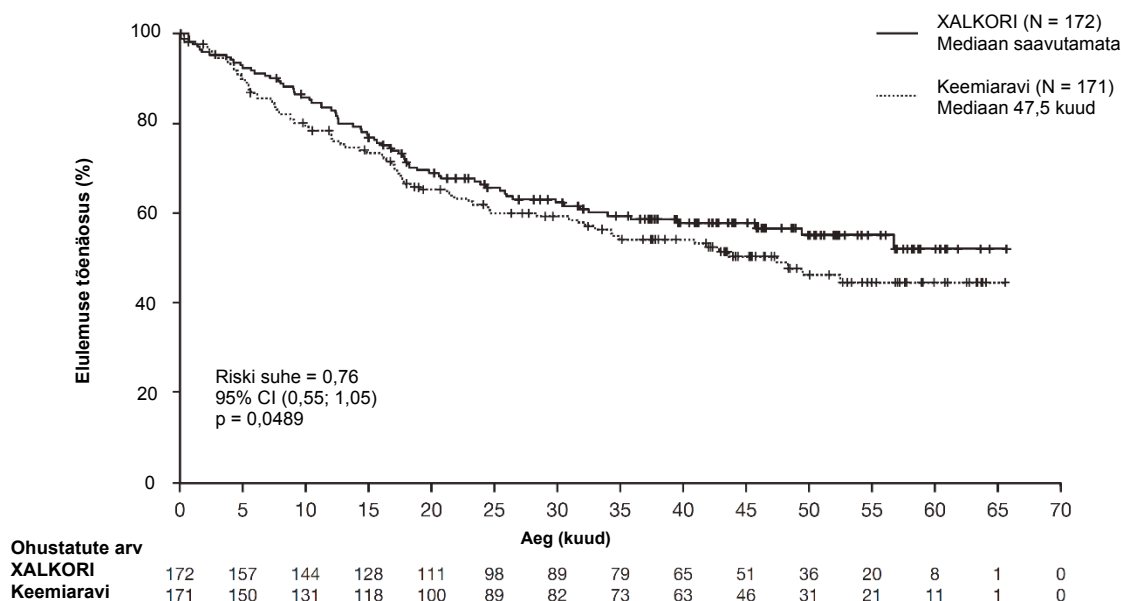
- Mediaanne PFS-i aeg oli pemetrekseedi/tsisplatiini rühmas (HR = 0,49; p-väärtus < 0,0001 krisotiniibi puhul võrreldes pemetrekseedi/tsisplatiiniga) 6,9 kuud (95% CI: 6,6; 8,3) ja pemetrekseedi/karboplatiini rühmas (HR = 0,45; p-väärtus < 0,0001 krisotiniibi puhul võrreldes pemetrekseedi/karboplatiiniga) 7,0 kuud (95% CI: 5,9; 8,3).
- Coxi võrdeliste riskide kihtanalüüsi alusel.
- Stratifitseeritud (ühepoolse) logaritmilise astaktesti alusel.
- Uuendatud üldise elulemuse lõpliku analüüsi alusel. Üldise elulemuse analüüsi ei olnud korrigeeritud ristuvuuringu võimaliku segava mõju suhtes (144 [84%] keemiaravirühma patsienti raviti pärast keemiaravi krisotiniibiga).
- Objektiivse ravivastuse esinemissagedus oli pemetrekseedi/tsisplatiini rühmas (p-väärtus < 0,0001 võrreldes krisotiniibiga) 47% (95% CI: 37; 58) ja pemetrekseedi/karboplatiini rühmas (p-väärtus < 0,0001 võrreldes krisotiniibiga) 44% (95% CI: 32; 55).
- Stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli (kahepoolse) testi alusel.
- Hinnang põhineb Kaplan-Meieri meetodil.

**Joonis 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (IRR-i alusel) randomiseeritud 3. faasi uuringu 1014 ravirühmade järgi (kogu populatsiooni analüüs) varem ravimata ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel**



Ohustatute arv								
XALKORI	172	120	65	38	19	7	1	0
Keemiaravi	171	105	36	12	2	1	0	0

**Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad randomiseeritud 3. faasi uuringu 1014 ravirühmade järgi (kogu populatsiooni analüüs) varem ravimata ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel**



Ohustatute arv															
XALKORI	172	157	144	128	111	98	89	79	65	51	36	20	8	1	0
Keemiaravi	171	150	131	118	100	89	82	73	63	46	31	21	11	1	0

Uuringueelselt varem ravitud ajumetastaasidega patsientidel oli mediaanaeg intrakraniaalse progresseerumiseni krisotiniibi rühmas (N = 39) 15,7 kuud ja keemiaravi rühmas (N = 40) 12,5 kuud (HR = 0,45 [95% CI: 0,19; 1,07]; ühepoolne p-väärtus = 0,0315). Patsientidel, kellel uuringueelselt ajumetastaasid puudusid, mediaanaega intrakraniaalse progresseerumiseni krisotiniibi (N = 132) ega keemiaravi rühmas (N = 131) ei saavutatud (HR = 0,69 [95% CI: 0,33; 1,45]; ühepoolne p-väärtus = 0,1617).

Patsientide poolt kirjeldatud sümptomeid ja üldise elukvaliteedi andmeid koguti küsimustikku EORTC QLQ-C30 ja selle kopsuvähi moodulit (EORTC QLQ-LC13) kasutades. Küsimustikud EORTC QLQ-C30 ja LC13 oli täitnud enne ravi alustamist ja vähemalt ühel visiidil pärast ravi alustamist krisotiniibi rühmas kokku 166 patsienti ja keemiaravi rühmas 163 patsienti. Krisotiniibi rühmas täheldati üldise elukvaliteedi oluliselt suuremat paranemist võrreldes keemiaravi rühmaga (ravieelsete skooride muutuste üldine vahe 13,8; p-väärtus < 0,0001).

Aeg haiguse süvenemiseni oli eelnevalt määratletud sümptomite rindkere valu, köha või hingelduse skooride esmakordse suurenemisena  $\geq 10$  punkti võrra ravieelse tasemega võrreldes, hinnatuna EORTC QLQ-LC13 põhjal.

Krisotiniib vähendas sümptomeid, pikendades oluliselt süvenemiseni kulunud aega võrreldes keemiaraviga (mediaan 2,1 kuud *versus* 0,5 kuud; HR = 0,59; 95% CI: 0,45; 0,77; Hochbergi kohandatud logaritmilise astak testi kahepoolne p-väärtus = 0,0005).

### *Varem ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC – randomiseeritud 3. faasi uuring 1007*

Krisotiniibi efektiivsust ja ohutust ALK-positiivse metastaasidega NSCLC ravis varem kaugelearenenud haiguse süsteemset ravi saanud patsientidel tõestati ülemaailmses randomiseeritud, avatud uuringus 1007.

Kogu populatsiooni analüüsi kuulus 347 patsienti, kellel oli enne randomiseerimist fluorestsents *in situ* hübriidisatsiooni (FISH) meetodil kindlaksmääratud ALK-positiivne kaugelearenenud NSCLC. 173 patsienti randomiseeriti krisotiniibi rühma ja 174 patsienti keemiaravi rühma (pemetrekseed või dotsetakseel). Uuringu üldpopulatsiooni demograafiliste ja haiguse tunnuste järgi olid 56% naised, mediaanvanus 50 aastat, uuringueelne üldseisund ECOG-skaalal 0 (39%) või 1 (52%), 52% euroopiidsest rassist ja 45% asiaadid, 4% suitsetajad, 33% endised suitsetajad ja 63% ei olnud kunagi suitsetanud, metastaatiline haigus oli 93%-l patsientidest ja 93%-l patsientidest klassifitseeriti kasvaja histoloogiliselt adenokartsinoomiks.

Patsiendid võisid jätkata uurija otsusel krisotiniibravi pärast RECIST-iga määratletud haiguse progresseerumist, kui ravi oli patsiendile kliiniliselt kasulik. Vähemalt kolm nädalat pärast kasvaja progresseerumise objektiivset leidu jätkasid ravi 84-st krisotiniibravi saanud patsiendist 58 (69%) ja 119-st keemiaravi saanud patsiendist 17 (14%). Keemiaravile randomiseeritud patsiendid said minna üle krisotiniibile, et kasutada krisotiniibi pärast RECIST-iga määratletud haiguse progresseerumist, mida oli kinnitatud IRR-iga.

IRR-i hinnangu alusel pikendas krisotiniib võrreldes keemiaraviga oluliselt PFS-i, mis oli uuringu esmane tulemusnäitaja. Krisotiniibi positiivne mõju PFS-ile püsis kõigi patsienditunnuste alarühmade algtasemete lõikes, nagu vanus, sugu, rass, suitsetamine, aeg diagnoosist, üldseisundi skoor ECOG-skaalal, ajumetastaaside esinemine ja eelnev EGFR TKI-ravi.

Tabelis 5 on esitatud kokkuvõtte uuringu 1007 efektiivsusandmetest ja joonistel 4 ja 5 on vastavalt kujutatud PFS-i ja üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad.

**Tabel 5. Randomiseeritud 3. faasi uuringu 1007 efektiivsuse tulemused varem ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel (kogu populatsiooni analüüs)\***

Ravivastuse näitaja	Krisotiniib N=173	Keemiaravi N=174
<b>Progresseerumisvaba elulemus (IRR-i alusel)</b>		
Sündmuste arv, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Juhu tüüp, n (%)		
Haiguse progresseerumine	84 (49%)	119 (68%)
Surm objektiivse progresseerumiseta	16 (9%)	8 (5%)
PFS-i mediaan, kuud (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 <sup>a</sup> (2,6; 4,3)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,49 (0,37; 0,64)	
p-väärtus <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Üldine elulemusd</b>		
Surmade arv, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
OS-i mediaan, kuud (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,85 (0,66; 1,10)	
p-väärtus <sup>c</sup>	0,1145	
Elulemuse tõenäosus 6. kuul, <sup>e</sup> % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Elulemuse tõenäosus 1. aastal, <sup>e</sup> % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
<b>Objektiivse ravivastuse sagedus (IRR-i alusel)</b>		
Objektiivne ravivastuse määr, % (95% CI)	65% (58; 72)	20% <sup>f</sup> (14; 26)
p-väärtus <sup>g</sup>	<0,0001	
<b>Ravivastuse kestus</b>		
Mediaan <sup>e</sup> , kuud (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Lühendid: CI = usaldusvahemik; HR = riski suhe; IRR = sõltumatu radioloogiline läbivaatus; N/n = patsientide arv; PFS = progresseerumisvaba elulemus; OS = üldine elulemus.

\* PFS, objektiivne ravivastuse määr ja ravivastuse kestus tuginevad andmekogumise lõpetamisele kuupäevaga 30. märts 2012; OS tugineb andmekogumise lõpetamisele kuupäevaga 31. august 2015.

a. PFS-i mediaanaeg oli pemetreksedi korral (HR=0,59; p-väärtus=0,0004 krisotiniibi võrdlemisel pemetreksediga) 4,2 kuud (95% CI: 2,8; 5,7) ja dotsetakseeli korral (HR=0,30; p-väärtus < 0,0001 krisotiniibi võrdlemisel dotsetakseeliga) 2,6 kuud (95% CI: 1,6; 4,0).

b. Coxi võrdeliste riskide kihtanalüüsi alusel.

c. Stratifitseeritud (ühepoolse) logaritmilise astaktesti alusel.

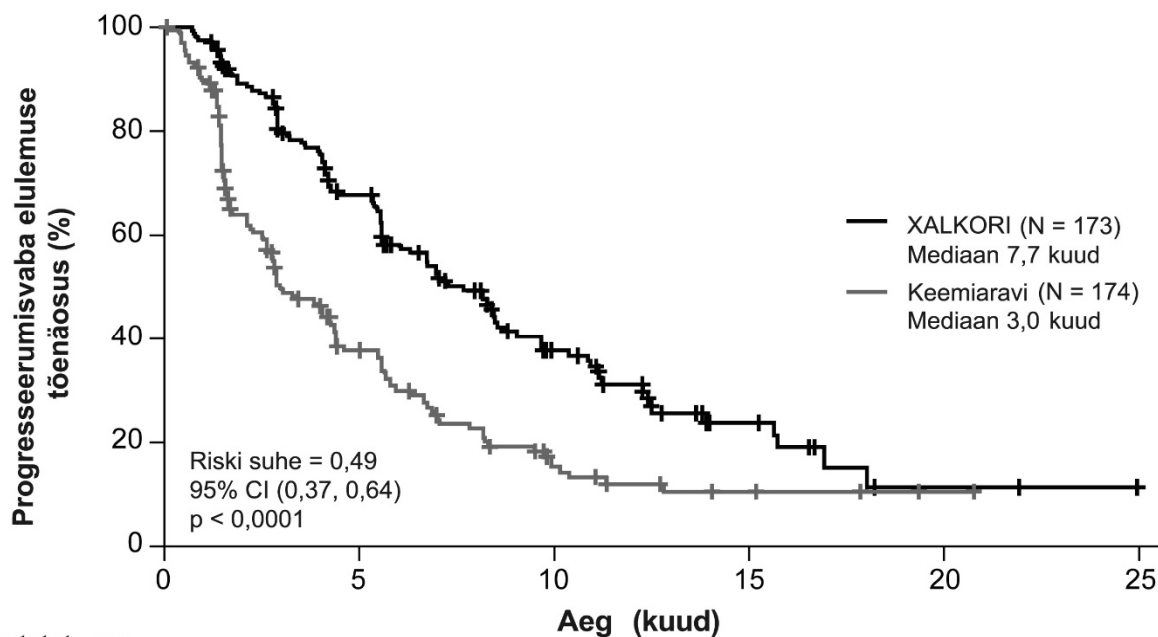
d. Uuendatud lõpliku OS-i analüüsi kohaselt. Üldise elulemuse lõppanalüüsi ei olnud korrigeeritud ristuvuuringu võimaliku segava mõju suhtes (154 [89%] patsienti said järgnevalt ravi krisotiniibiga).

e. Hinnang põhineb Kaplan-Meieri meetodil.

f. ORR oli pemetreksedi (p-väärtus < 0,0001 võrreldes krisotiniibiga) puhul 29% (95% CI: 21; 39) ja dotsetakseeli (p-väärtus < 0,0001 võrreldes krisotiniibiga) puhul 7% (95% CI: 2; 16).

g. Stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli (kahepoolse) testi alusel.

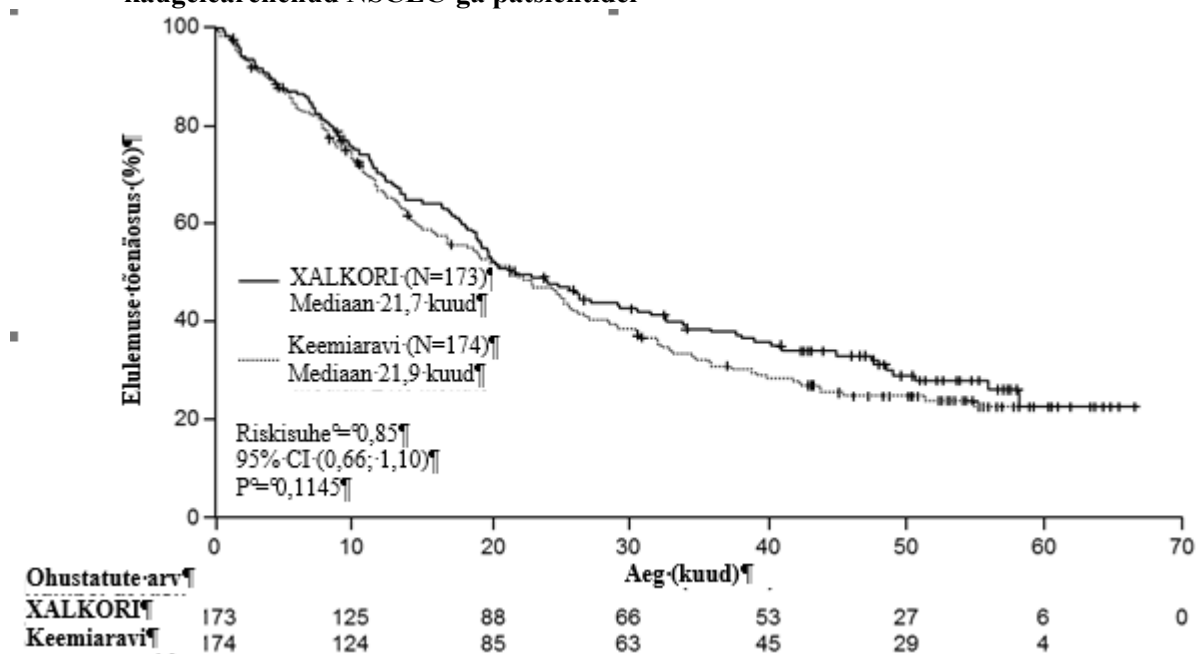
**Joonis 3. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (IRR-i alusel) randomiseeritud 3. faasi uuringu 1007 ravirühmade järgi (kogu populatsiooni analüüs) varem ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel**



Ohustatute arv

XALKORI	173	93	38	11	2	0
Keemiaravi	174	49	15	4	1	0

**Joonis 4. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad randomiseeritud 3. faasi uuringu 1007 ravirühmade järgi (kogu populatsiooni analüüs) varem ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel**



Ohustatute arv

XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0
Keemiaravi	174	124	85	63	45	29	4	0

Randomiseeritud 3. faasi uuringusse 1007 kaasati varem ravitud või ravimata asümptomaatiliste ajumetastaasidega 52 krisotiniibiga ravitud patsienti ja 57 keemiaraviga ravitud patsienti. Intrakraniaalse haiguse üle kontrolli saavutamise määr oli 12 nädala möödumisel krisotiniibiga ja keemiaraviga ravitud patsientidel vastavalt 65% ja 46%.

Patsientide poolt kirjeldatud sümptomeid ja üldise elukvaliteedi andmeid koguti enne ravi (1. tsükli 1. päev) ja iga järgmise ravitsükli 1. päeval, kasutades küsimustikku EORTC QLQ-C30 ja selle kopsuvähi moodulit (EORTC QLQ-LC13). Kokku täitsid algtasemel ja vähemalt ühel järelvisiidil EORTC QLQ-C30 ja LC-13 küsimustikud 162 patsienti krisotiniibi rühmas ning 151 patsienti keemiaravi rühmas.

Võrreldes keemiaraviga leevendas krisotiniib haigusnähte (HR 0,50; 95% CI: 0,37; 0,66; Hochbergi kohandatud kahepoolse astaktesti p-väärtus < 0,0001), pikendades oluliselt haiguse progresseerumise aega (mediaan 4,5 kuud võrreldes 1,4 kuuga) patsientidel, kellel esinesid haigusnähud, nagu valu rindkeres, hingeldus või köha.

Võrreldes keemiaraviga näitas krisotiniib oluliselt suuremat muutust algtasemelt järgmiste haigusnähtude korral: alopeetsia (2. kuni 15. tsükkel; p-väärtus < 0,05), köha (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,0001), hingeldus (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,0001), veriköha (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,05), käe- või õlavalu (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,0001), valu rindkeres (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,0001) ja valu teistes kehaosades (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,05). Võrreldes keemiaraviga tekkis krisotiniibi kasutamisel vähem haiguse progresseerumisi (võrreldes algtasemega) järgmiste haigusnähtude korral: perifeerne neuropaatia (6. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,05), neelamishäired (5. kuni 11. tsükkel; p-väärtus < 0,05) ja haavandid suus (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,05).

Krisotiniib andis üldiselt parema elukvaliteedi ning algtasemega võrreldes toimus oluliselt suurem paranemine krisotiniibi ravirühmas võrreldes keemiaravi rühmaga (2. kuni 20. tsükkel; p-väärtus < 0,05).

#### *Ühe rühmaga uuringud ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC korral*

Krisotiniibi monoteraapia kasutamist ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC ravis uuriti kahes mitmerahvuselises, ühe rühmaga uuringus (uuringud 1001 ja 1005). Nendes uuringutes osalenud patsientidest allpool kirjeldatud haiged said eelnevalt süsteemset ravi paikselts kaugelearenenud või kaugmetastaasidega haiguse tõttu. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli mõlemas uuringus objektiivse ravivastuse määr (*Objective Response Rate*, ORR), mis põhines RECIST-i kriteeriumitel.

Andmete PFS-i ja objektiivse ravivastuse esinemissageduse analüüsiks sulgemise seisuga osales uuringus 1001 kokku 149 ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-dega patsienti, sh 125 eelnevalt ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-dega patsienti. Demograafilised ja haiguse tunnused olid järgmised: 50% olid naised, vanuse mediaan oli 51 eluaastat, uuringueelne üldseisund ECOG-skaalal oli 0 (32%) või 1 (55%), 61% olid valgenahalised ja 30% asiaadid, 1% suitsetasid, 27% olid endised suitsetajad, 72% ei suitsetanud, 94% olid metastaasidega ja 98% vähkidest olid adenokartsinoomi histoloogiaga. Keskmine ravi kestus oli 42 nädalat.

Andmete PFS-i ja objektiivse ravivastuse esinemissageduse analüüsiks sulgemise seisuga raviti uuringus 1005 krisotiniibiga 934 ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-dega patsienti. Demograafilised ja haiguse tunnused olid järgmised: 57% olid naised, vanuse mediaan oli 53 eluaastat, uuringueelne üldseisund ECOG-skaalal oli 0/1 (82%) või 2/3 (18%), 52% olid valget rassi ja 44% asiaadid, 4% suitsetasid, 30% olid endised suitsetajad, 66% ei suitsetanud, 92% olid metastaasidega ja 94% vähkidest olid adenokartsinoomi histoloogiaga. Nende patsientide ravi kestuse mediaan oli 23 nädalat. Patsiendid võisid uuringuarsti otsuse kohaselt jätkata ravi, mis määrati neile enne RECIST-i (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumitele vastavat haiguse progresseerumist. Kolm nädalat pärast kasvaja progresseerumise objektiivset leidu jätkasid ravi 106-st krisotiniibravi saanud patsiendist 77 (73%).

Uuringute 1001 ja 1005 peamised tõhususe andmed on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6. Uuringute 1001 ja 1005 tõhususe andmed ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC korral**

Efektiivsuse näitaja	Uuring 1001	Uuring 1005
	(N = 125) <sup>a</sup>	(N = 765) <sup>a</sup>
Objektiivne ravivastuse määr <sup>b</sup> [% (95% usaldusintervall (confidence interval, CI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Aeg nädalates kuni kasvaja reageerimiseni [mediaan (vahemik)]	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Ravivastuse kestus <sup>c</sup> nädalates [mediaan (95% CI)]	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Progressioonivaba elulemus <sup>c</sup> kuudes [mediaan (95% CI)]	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) <sup>d</sup>
	(N = 154) <sup>e</sup>	(N = 905) <sup>e</sup>
Surmade arv, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Üldine elulemus <sup>c</sup> [mediaan (95% CI)] kuudes	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Lühendid: CI=usaldusintervall; N/n = patsientide arv.

<sup>a</sup> Andmekogumise lõppkuupäevadeks 1. juunil 2011 (uuring 1001) ja 15. veebruaril 2012 (uuring 1005).

<sup>b</sup> Ravivastuse hindamine ei olnud võimalik uuringus 1001 kolmel patsiendil ja uuringus 1005 42 patsiendil.

<sup>c</sup> Hinnang põhineb Kaplan-Meieri meetodil.

<sup>d</sup> PFS andmed hõlmavad 807 uuringusse 1005 kaasatud ohutusanalüüsi populatsiooni patsienti, kes tuvastati FISH-analüüsi alusel (andmekogumise lõppkuupäev 15. veebruar 2012).

<sup>e</sup> Andmekogumise lõppkuupäevaks 30. novembril 2013.

### *ROS1-positiivne kaugelearenenud NSCLC*

Krisotiniibi kasutamist ainukese ravimina ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga ravis uuriti mitmekeskuselises mitmerahvuselises ühe ravirühmaga uuringus 1001. Uuringusse registreeriti andmekogumise lõpuks kokku 53 ROS1-positiivset kaugelearenenud NSCLC-ga patsienti, sealhulgas 46 varem ravitud ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsienti ja piiratud arv patsiente (N = 7), kes ei olnud varem süsteemset ravi saanud. RECIST-i järgi oli esmane tulemusnäitaja ORR. Teised tulemusnäitajad hõlmasid TTR-i, DR-i, PFS-i ja OS-i. Patsiendid said suukaudset krisotiniibi annuses 250 mg kaks korda ööpäevas.

Demograafilised näitajad olid järgmised: 57% naissoost; mediaanvanus 55 aastat; algtaseme ECOG sooritusvõime 0 või 1 (98%) või 2 (2%); 57% valgenahalised ja 40% asiaadid; 25% endiseid suitsetajaid ja 75% mitte kunagi suitsetanud isikud. Haigus oli 91% juhtudest metastaatiline, 96% juhtudest adenokartsinoomi histoloogiaga ja 13% juhtudest ilma metastaatilise haiguse varasema süsteemse ravita.

Uuringus 1001 pidi patsientidel olema enne kliinilisse uuringusse registreerumist ROS1-positiivne kaugelearenenud NSCLC. Enamikul patsientidest tuvastati ROS1-positiivne NSCLC FISH-iga. Ravi mediaanne kestus oli 101 nädalat. Täielikke ravivastuseid oli 5 ja osalisi ravivastuseid 32; ORR vastavalt 70% (95% CI: 56%, 82%). Mediaanset DR-i ei saavutatud (95% CI: 15,2 kuud, NR). 51% objektiivsetest tuumori ravivastustest saavutati ravi esimese 8 nädala jooksul. Mediaanne PFS oli andmekogumise lõpuks 19,3 kuud (95% CI: 14,8; NR). Üldise elulemuse andmed ei olnud andmekogumise lõpuks veel saadaval.

Efektiivsuse andmed uuringus 1001 osalenud ROS1-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel on esitatud tabelis 7.

**Tabel 7. Efektiivsuse andmed ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientidel uuringus 1001**

Efektiivsuse parameeter	Uuring 1001 N = 53 <sup>a</sup>
Objektiivne ravivastus [% (95% CI)]	70 (56; 82)
Aeg kasvaja ravivastuseni [mediaan (vahemik)] nädalates	8 (4; 32)
Ravivastuse <sup>b</sup> kestus [mediaan (95% CI)] kuudes	NR (15,2; NR)
Progressioonivaba elulemus <sup>b</sup> [mediaan (95% CI)] kuudes	19,3 (14,8; NR)

Lühendid: CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv; NR = ei saavutatud.

a. Andmekogumise lõppkuupäevaga 30. november 2014.

b. Hinnatud Kaplan-Meieri meetodil.

### Mitte-adenokartsinoomi histoloogia

Randomiseeritud 3. faasi uuringutesse 1014 ja 1007 kaasati vastavalt 21 varem ravimata patsienti ja 12 patsienti, kellel oli eelnevalt ravitud ALK-positiivset adenokartsinoomi histoloogilise leiuta kaugelearenenud NSCLC. Nende uuringute alarühmad olid liiga väikesed usaldusväärsete tulemuste saamiseks. Ühtki skvamoosrakulise kartsinoomi histoloogiaga patsienti uuringu 1007 krisotiniibi rühma ei randomiseeritud ning uuringusse 1014 skvamoosrakulise kartsinoomiga patsiente ei kaasatud, kuna võrdlusravina kasutati pemetrekseedi raviskeemi.

Uuringust 1005 on saadaval informatsioon 45 patsiendi kohta, kelle ravivastust oli võimalik hinnata ja kellel oli eelnevalt ravimata mitte-adenokartsinoomiga mitteväikerakk-kopsuvähk (sealhulgas 22 patsiendil skvamoosrakuline kartsinoom). Osalist ravivastust täheldati neist 45-st mitte-adenokartsinoomiga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendist 20 patsiendil objektiivse ravivastuse määraga 44% ja 22-st skvamoosrakulise kartsinoomiga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendist 9-l objektiivse ravivastuse määraga 41%, mis olid mõlemad väiksemad kui kõikide patsientide objektiivne ravivastuse määr uuringus 1005 (54%).

### Korduv ravi krisotiniibiga

Krisotiniibi eelmistes raviskeemides kasutanud patsientide krisotiniibiga korduvravimise ohutuse ja efektiivsuse kohta andmed puuduvad.

### Eakad

Randomiseeritud 3. faasi uuringus 1014 osalenud 171-st ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendist, keda raviti krisotiniibiga, olid 22 (13%) 65-aastased või vanemad ja keemiaravi rühmast ravile krisotiniibiga üle läinud 109 ALK-positiivsest patsiendist olid 26 (24%) 65-aastased või vanemad. Randomiseeritud 3. faasi uuringus 1007 osalenud 172-st ALK-positiivsest patsiendist, keda raviti krisotiniibiga, olid 27 (16%) 65-aastased või vanemad. Ühe ravirühmaga uuringutes 1001 ja 1005 osalenud 154 ja 1063 ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendist olid vastavalt 22 (14%) ja 173 (16%) 65-aastased või vanemad. ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidel oli kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel vanuses < 65 aastat ja patsientidel vanuses ≥ 65 aastat üldjuhul sarnane, välja arvatud turse ja kõhukinnisuse osas, mida esines uuringus 1014 krisotiniibiga ravitud patsientidel vanuses ≥ 65 aastat sagedamini (vahe ≥ 15%). Ükski patsient randomiseeritud 3. faasi uuringutes 1007 ega 1014 ega ühe ravirühmaga uuringus 1005 ei olnud vanuses ≥ 85 aastat. Ühe ravirühmaga uuringus 1001 osales 154 patsiendi seas üks ALK-positiivne patsient vanuses > 85 aastat (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2). Ühe ravirühmaga uuringus 1001 osalenud 53 ROS1-positiivse NSCLC-ga patsiendist 15 (28%) olid 65 aastased või vanemad. Uuringus 1001 ei olnud ükski ROS1-positiivne patsient > 85-aastane.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada XALKORiga läbi viidud uuringute tulemused laste NSCLC ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast tühja kõhuga suukaudse üksikannuse võtmist saavutab krisotiniib maksimaalse kontsentratsiooni keskmiselt 4...6 tunniga. Manustamisel kaks korda ööpäevas saavutati tasakaaluseisund 15 päevaga. Krisotiniibi absoluutse biosaadavuse piiriks oli 43% pärast ühekordse 250 mg annuse suukaudset manustamist.

Rasvane toit vähendas tervetele vabatahtlikele manustatud krisotiniibi 250 mg üksikannuse  $AUC_{inf}$  ja  $C_{max}$  väärtusi ligikaudu 14% võrra. Krisotiniibi võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Krisotiniibi geomeetriline keskmine jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) oli pärast veenisisesse 50 mg annuse manustamist 1772 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele plasmast kudedesse.

Krisotiniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* on 91% ja see ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. *In vitro* uuringud viitavad, et krisotiniib on P-glükoproteiinide (P-gp) substraat.

### Biotransformatsioon

*In vitro* uuringud näitasid, et krisotiniibi metaboolses lagundamises osalevad peamiselt CYP3A4/5 ensüümid. Peamised metaboolsed rajad inimesel olid piperidiini ringi oksüdatsioon krisotiniiblaktaamiks ja *O*-dealküleerimine koos järgneva 2. faasi *O*-dealküleeritud metaboliitide konjugatsiooniga.

*In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidel näitasid, et krisotiniib on CYP2B6 ja CYP3A ajast sõltuv inhibiitor (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringud viitasid, et kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniib-vahendatud metabolismi inhibeerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks ensüümidele CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP2D6.

*In vitro* uuringud näitasid, et krisotiniib on nõrk UGT1A1 ja UGT2B7 inhibiitor (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringud näitasid siiski, et kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniib-vahendatud metabolismi indutseerimise tulemusel ravimitega, mis on UGT1A4, UGT1A6 ja UGT1A9 substraatideks.

*In vitro* uuringud inimese maksarakkudel viitasid, et kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniibi vahendatud metabolismi indutseerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks ensüümile CYP1A2.

### Eritumine

Pärast krisotiniibi üksikannust oli krisotiniibi näiv plasma poolväärtusaeg patsientidel 42 tundi.

Pärast radioaktiivselt märgistatud krisotiniibi ühekordset suukaudse 250 mg annuse manustamist tervetele isikutele eritus väljaheite ja uriiniga vastavalt 63% ja 22% manustatud annusest. Muutmata kujul esines krisotiniib väljaheites ja uriinis vastavalt ligikaudu 53% ja 2,3% manustatud annusest.

### Manustamine koos ravimitega, mis on transporterite substraadid

Krisotiniib on *in vitro* P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Seega, krisotiniib võib suurendada koosmanustatavate P-gp substraadiks olevate ravimite plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5).

Krisotiniib on OCT1 ja OCT2 inhibiitor *in vitro*. Seetõttu võib krisotiniib potentsiaalselt suurendada samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioone, kui need on OCT1 või OCT2 substraadid (vt lõik 4.5).

*In vitro* ei inhibeerinud krisotiniib kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel inimese maksa transportvalkude orgaanilise aniooni transpordipolüpeptiidi (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 või OATP1B3 ega renaalse vastuvõtu transportvalkude orgaanilise aniooni transporterit (*Organic Anion Transporter*, OAT)1 ega OAT3. Seega, kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniibi vahendatud maksa või neerude transporterite inhibeerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks nendele transporteritele.

#### Toime teistele transportvalkudele

*In vitro* ei ole krisotiniib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides BSEP-i inhibiitor.

#### Farmakokineetika spetsiifilistes patsientide rühmades

##### *Maksakahjustus*

Krisotiniib metaboliseerub ulatuslikult maksas. Avatud randomiseerimiseta kliinilisse uuringusse (uuring 1012) kaasati NCI klassifikatsioonist lähtudes kerge maksakahjustusega (kas ASAT > ULN ja üldbilirubiin  $\leq$  ULN või ASAT ja üldbilirubiin > ULN, kuid  $\leq 1,5 \times$  ULN), mõõduka maksakahjustusega (ASAT ja üldbilirubiin  $> 1,5 \times$  ULN ja  $\leq 3 \times$  ULN) või raske maksakahjustusega (ASAT ja üldbilirubiin  $> 3 \times$  ULN) või normaalse maksafunktsiooniga (ASAT ja üldbilirubiin  $\leq$  ULN) patsiendid, kelle ravi tõhusust võrreldi kerge või mõõduka maksakahjustusega (ASAT ja üldbilirubiin  $\leq$  ULN) uuritavatega.

Pärast 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas manustamist oli kerge maksakahjustusega patsientidel (N = 10) normile vastava maksafunktsiooniga uuritavatega (N = 8) võrreldes täheldatav sarnane krisotiniibi süsteemne ekspositsioon tasakaaluseisundis ning tasakaaluseisundi ööpäevase ekspositsiooni plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala ( $AUC_{\text{ööpäevane}}$ ) ning parameetri  $C_{\text{max}}$  geomeetrilise keskmise suhtarvud olid vastavalt 91,1% ja 91,2%. Kerge maksakahjustusega patsientide puhul ei ole algannuse kohandamine soovitatav.

Pärast 200 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas manustamist oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel (N = 8) normile vastava maksafunktsiooniga uuritavatega (N = 9) võrreldes sama annuse puhul täheldatav suurem krisotiniibi süsteemne ekspositsioon ning parameetrite  $AUC_{\text{ööpäevane}}$  ja  $C_{\text{max}}$  geomeetrilise keskmise suhtarvud olid vastavalt 150% ja 144%. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel 200 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatav krisotiniibi süsteemne ekspositsioon oli siiski võrreldav normile vastava maksafunktsiooniga uuritavatel 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel täheldatavaga ning parameetrite  $AUC_{\text{ööpäevane}}$  ja  $C_{\text{max}}$  geomeetrilise keskmise suhtarvud olid vastavalt 114% ja 109%.

250 mg krisotiniibi üks kord ööpäevas saanud raske maksakahjustusega patsientidel (N = 6) oli krisotiniibi süsteemse ekspositsiooni parameetrite  $AUC_{\text{ööpäevane}}$  ja  $C_{\text{max}}$  osakaal ligikaudu 64,7% ja 72,6% 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas saanud normile vastava maksafunktsiooniga uuritavate vastavatest näitajatest.

Krisotiniibi manustamisel mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele on soovitatav krisotiniibi annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Neerukahjustus*

Ühe ravirühmaga uuringutesse 1001 ja 1005 kaasati kerge ( $60 \leq CL_{\text{cr}} < 90$  ml/min) ja mõõduka ( $30 \leq CL_{\text{cr}} < 60$  ml/min) neerukahjustusega patsiente. Neerufunktsiooni mõju krisotiniibi täheldatud minimaalsetele püsikontsentratsioonidele ( $C_{\text{min, püsik}}$ ) hinnati kreatiini kliirensi algtaseme suhtes. Uuringus 1001 oli plasma  $C_{\text{min, püsik}}$  korrigeeritud geomeetriline keskmine kerge (N = 35) ja mõõduka

(N = 8) neerukahjustusega patsientidel vastavalt 5,1% ja 11% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Uuringus 1005 oli krisotiniibi plasma  $C_{\min, \text{püsik}}$  korrigeeritud geomeetiline keskmine kerge (N = 191) ja mõõduka (N = 65) neerukahjustusega rühmades vastavalt 9,1% ja 15% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Peale selle ei näidanud uuringute 1001, 1005 ja 1007 andmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetiline analüüs kreatiniini kliirensi kliiniliselt olulist mõju krisotiniibi farmakokineetikale. Krisotiniibi kontsentratsioon suurenes vähesel määral (5...15%), mistõttu kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei soovitata algannust kohandada.

Pärast 250 mg üksikannuse manustamist raske neerukahjustusega ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) patsientidel, kes ei vaja peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi, suurenesid krisotiniibi  $AUC_{\text{inf}}$  ja  $C_{\text{max}}$  vastavalt 79% ja 34% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Krisotiniibi annuse kohandamine on vajalik, kui krisotiniibi manustatakse raske neerukahjustusega patsientidele, kes ei vaja peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Vanus*

Uuringute 1001, 1005 ja 1007 andmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetiline analüüs vanuse mõju krisotiniibi farmakokineetikale ei näidanud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

#### *Kehakaal ja sugu*

Uuringute 1001, 1005 ja 1007 andmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kehakaal ega sugu krisotiniibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud.

#### *Rahvus*

Uuringute 1001, 1005 ja 1007 andmete alusel tehtud populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist selgus, et eeldatav kontsentratsioonikõvera alune pindala tasakaaluseisundis ( $AUC_{ss}$ ) (95% CI) oli asiaatidel (N = 523) 23...37% võrra suurem kui mitteasiaatidel (N = 691).

Uuringutes ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidega (N = 1669) oli järgmiste kõrvaltoimete esinemissageduste absoluutne vahe asiaatidest patsientide (N = 753) ja mitteasiaatidest patsientide (N = 916) vahel  $\geq 10\%$ : transaminaaside tasemete tõus, söögiisu vähenemine, neutropeenia ja leukopeenia. Ühegi kõrvaltoime absoluutne vahe ei olnud  $\geq 15\%$ .

#### *Eakad patsiendid*

Andmed selle alagrupi patsientide kohta on piiratud (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Uuringute 1001, 1005 ja 1007 andmete põhjal tehtud populatsiooni farmakokineetiline analüüs vanuse mõju krisotiniibi farmakokineetikale ei näidanud.

#### Südame elektrofüsioloogia

Krisotiniibi võimet pikendada QT intervalli hinnati ALK-positiivse või ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientidel, kes võtsid 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas. Pärast ühekordse annuse manustamist ja tasakaaluseisundi saavutamist koguti kolme järjestikuse EKG andmed, et hinnata krisotiniibi toimet QT intervallile. QTcF oli  $\geq 500$  ms 34-l vähemalt ühe algtasemejärgse EKG-hindamisega patsiendil 1619-st (2,1%); 79-l algtaseme ja vähemalt ühe algtasemejärgse EKG-hindamisega patsiendil 1585-st (5,0%) esines automaatsel masinloetud EKG hindamisel QTcF pikenedamine baastaseme väärtusest  $\geq 60$  ms (vt lõik 4.4).

Ühe ravirühmaga EKG alamuuringus, milles kasutati pimemeetodil manuaalseid EKG mõõtmisi, viidi läbi 52-l ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil, kellele manustati 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas. 11-l (21%) patsiendil suurenes algtasemega võrreldes QTcF-väärtus  $\geq 30$  kuni  $< 60$  ms ja ühel patsiendil (2%) suurenes algtasemega võrreldes QTcF-väärtus  $\geq 60$  ms. Mitte ühelgi patsiendil ei olnud maksimaalset QTcF-väärtust  $\geq 480$  ms.

Paiknevuskarakteristikute analüüs näitas, et QTcF algtasemega võrreldes olid vähimruutkeskmise erinevuse 90% usaldusintervalli kõik ülempiirid kõikides 2. tsükli 1. päeva ajapunktides < 20 ms. Farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs näitas krisotiniibi plasmakontsentratsiooni ja QTc vahelist seost. Peale selle täheldati südame löögisageduse aeglustumise seost krisotiniibi suurenenud plasmakontsentratsiooniga (vt lõik 4.4), maksimaalne keskmine vähenemine oli 2. tsükli 1. päeval 8 tunni möödudes 17,8 lööki minutis (l/min).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel hõlmasid kuni 3 kuud kestnud korduva manustamise toksilisuse uuringutes peamised märklaudorganitega seotud toimed seedetrakti (oksendamine, väljaheite muutused, kõhukinnisus), südameveresoonkonda (ioonkanalite segablokaad, aeglustunud südame löögisagedus ja alanenud vererõhk, suurenenud LVEDP, GRS ja PR intervallid ning vähenenud südamelihase kontraktiilsus) või reproduktiivsüsteemi (testikulaarses pahhüteenis seemnerakkude degeneratsioon, munasarja folliikulite üksikute rakkude nekroos). Nende leidude korral olid täheldatavat toimet mitteavaldavad tasemed (NOAEL) kas subterapeutilised või kuni 2,6-kordsed inimesel kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavad AUC-d. Muud leiud olid ilma toksilisuse korrelatsioonita seotud toimetega maksale (maksa transaminaaside tõus) ja võrkkesta funktsioonidele ning võimaliku fosfolipidoosiga mitmetes elundites.

Krisotiniib ei olnud *in vitro* mutageenne pöördmutatsiooni (Ames) testides bakteritel. Krisotiniib oli aneugeenne *in vitro* mikronuklearses Hiina hamstri munasarjarakkude testis ning *in vitro* inimese lümfotsüüdi kromosoomi aberratsioonitestis. Inimese lümfotsüütides täheldati tsütotoksiliste kontsentratsioonide puhul kromosoomide struktuuriliste aberratsioonide vähest suurenemist. Aneugeensuse NOAEL oli ligikaudu 1,8-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Kartsinogeensuse uuringuid krisotiniibiga ei ole läbi viidud.

Loomadel ei ole spetsiifilisi uuringuid krisotiniibi toime väljaselgitamiseks viljakusele läbi viidud, kuigi rottidel tehtud korduva manustamise toksilisuse uuringute põhjal arvatakse krisotiniibil olevat kahjulik toime inimese reproduktiivfunktsioonidele ja viljakusele. Annuse  $\geq 50$  mg/kg/ööpäevas manustamisel 28 päeva (ligikaudu 1,1-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) jooksul täheldati isaste rottide suguteedes muutused, mis sisaldasid ka testikulaarses pahhüteenis seemnerakkude degeneratsiooni. Annuse 500 mg/kg/ööpäevas manustamisel 3 päeva jooksul täheldati emaste rottide suguelundites muutused, mis sisaldasid ka munasarja folliikulite üksikute rakkude nekroosi.

Krisotiniib ei osutunud teratogeenseks tiinetel rottidel või küülikutel. Rottidel täheldati implanteerumisjärgset embrüote kaotust annustes  $\geq 50$  mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 0,4-kordne inimestele soovitatava annuse puhul saavutatav AUC) ja rottidel ning küülikutel täheldati kõrvaltoimeks peetavat loodete kehakaalu langust vastavalt annustes 200 ja 60 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1,2-kordne inimestel kliinilise kasutamise korral saavutatav AUC).

Annuse 150 mg/kg/ööpäevas manustamisel üks kord ööpäevas 28 päeva (ligikaudu 3,3-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) jooksul täheldati noortel rottidel kasvavates pikkades luudes vähenenud luumoodustumine. Noorloomadel ei ole teisi lastel tekkida võivaid toksilisi toimeid uuritud.

*In vitro* fototoksilisuse uuringu tulemused näitasid, et krisotiniibil võib olla fototoksiline potentsiaal.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Mikrokristalliline tselluloos  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Magneesiumstearaat

#### Kapsli kest

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)

#### Trükivärv

Šellak  
Propüleenglükool  
Kaaliumhüdroksoid  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### XALKORI 200 mg kõvakapslid

Polüpropüleenist korgiga HDPE pudelid, sisaldavad 60 kõvakapslit.  
PVC/alumiiniumblitrid, mis sisaldab 10 kõvakapslit.

Iga pappkarp sisaldab 60 kõvakapslit.

#### XALKORI 250 mg kõvakapslid

Polüpropüleenist korgiga HDPE pudelid, sisaldavad 60 kõvakapslit.  
PVC/alumiiniumblitrid, mis sisaldavad 10 kõvakapslit.

Iga pappkarp sisaldab 60 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

XALKORI 200 mg kõvakapslid

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kõvakapslid

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. oktoober 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. juuli 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutav tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama koolitusmaterjalide sisu ja formaadi Raviametiga. Koolitusmaterjalide lõplik sõnastus peab olema kooskõlas kinnitatud tooteinfoga.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et turule tulekul ja turuletuleku järgselt, varustab ta koolitusplaani kõiki meditsiinitöötajaid, kes eeldatavalt kasutavad ja/või kirjutavad XALKORit välja.

Koolitusplaan peab sisaldama järgnevat:

1. Ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht.
2. Patsiendi trükis, sealhulgas patsiendi hoiatuskaart (tekst kokkuleppe kohaselt inimravimite komiteega).



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI - SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XALKORI 200 mg kõvakapslid  
Krisotiniib

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/793/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

XALKORI 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTRI VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XALKORI 200 mg kõvakapslid  
Krisotiniib

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/793/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

XALKORI 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XALKORI 200 mg kõvakapslid  
Krisotiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XALKORI 250 mg kõvakapslid  
Krisotiniib

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/793/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

XALKORI 250 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTRI VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XALKORI 250 mg kõvakapslid  
Krisotiniib

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/793/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

XALKORI 250 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XALKORI 250 mg kõvakapslid  
Krisotiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**XALKORI 200 mg kõvakapslid**

**XALKORI 250 mg kõvakapslid**

Krisotiniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on XALKORI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne XALKORI võtmist
3. Kuidas XALKORIt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas XALKORIt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on XALKORI ja milleks seda kasutatakse**

XALKORI on kasvajakasvataja ravim, mis sisaldab toimeainet krisotiniibi, mida kasutatakse täiskasvanutel sellise kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks, mis avaldub spetsiifilise ümberpaigutuse või defekti tõttu geenis, mida kutsutakse anaplastilise lümfoomi kinaasiks (ALK) või geenis, mida kutsutakse ROS1-ks.

XALKORIt võidakse teile määrata esmaseks raviks, kui teie haigus on kopsuvähi kauglearenenud staadiumis.

XALKORIt võidakse teile määrata, kui teie haigus on kauglearenenud staadiumis ja eelnev ravi ei ole aidanud teie haigust peatada.

XALKORI võib aeglustada või peatada kopsuvähi kasvamist. See võib vähendada kasvaja suurust.

Kui teil tekib küsimusi XALKORI toime või selle ravimi määramise kohta, pidage nõu oma arstiga.

#### **2. Mida on vaja teada enne XALKORI võtmist**

##### **Ärge võtke XALKORIt**

- kui olete toimeaine (krisotiniibi) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne XALKORI võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on keskmine või raske maksahaigus;
- kui teil on olnud kopsuprobleeme. Mõned kopsuprobleemid võivad halveneda ravi ajal XALKORIGA, sest XALKORI võib ravi ajal tekitada kopsupõletikku. Haigusnähud võivad sarnaneda kopsuvähi sümptomitega. Rääkige oma arstile kohe, kui teie haigusnähud süvenevad või tekivad uued nähud, sealhulgas hingamisraskused, õhupuudus või kõha koos või ilma rögata või palavik;
- kui teile on öeldud, et teil on elektrokardiogrammil (EKG) näha kõrvalkaldeid südame töös, mida nimetatakse QT intervalli pikenemiseks; kui teil esineb aeglane südame löögisagedus;
- kui teil on esinenud mao- või seedetraktihäireid, näiteks mulgustumist (perforatsioon), või on kõhuõõnes põletikulisi seisundeid (divertikuliit) või kui teil on kasvaja levinud kõhuõõnde (metastaas);
- kui teil on nägemishäired (valgussähvatuste nägemine, ähmastunud nägemine ja kahelinägemine);
- kui teil on raske neeruhaigus;
- kui te võtate hetkel ravimeid, mis on loetletud lõigus **Muud ravimid ja XALKORI**.

Rääkige kohe oma arstiga, kui pärast XALKORI võtmist esineb teil:

- tugev mao- või kõhuvalu, palavik, kümavärinad, hingeldus, kiire südame löögisagedus, osaline või täielik nägemise kaotus (ühes või mõlemas silmas) või muutused sooletegevuses.

Enamik kättesaadavast teabest pärineb teatud spetsiifilist histoloogilist tüüpi ALK-positiivse NSCLC-ga (adenokartsinoomiga) patsientidelt; muu histoloogia puhul on teave piiratud.

## Lapsed ja noorukid

Lapsi ja noorukeid ei soovitata selle ravimiga ravida. See näidustus ei laiene lastele ja noorukitele.

## Muud ravimid ja XALKORI

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasaarvatud taimsed preparaadid ja käsimüügi ravimid.

Eriti võivad koos XALKORIGA suurendada kõrvaltoimete riski järgmised ravimid:

- klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- atasnaviir, ritonaviir, kobitsistaat, mida kasutatakse HIV-nakkuse ja AIDS-i raviks.

XALKORI efektiivsust võivad vähendada järgmised ravimid:

- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsiaavastases ravis epilepsiahoogude või krampide ravimiseks);
- rifabutiin, rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), mis on taimne depressiooni ravim.

XALKORI võib suurendada kõrvalnähte, mis on seotud järgmiste ravimitega:

- alfentaniil ja teised lühitoimelised opiaadid nagu fentanüül (kirurgilistel operatsioonidel kasutatavad valuvaigistid);

- kinidiin, digoksiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid, verapamiil ja diltiaseem, mida kasutatakse südameprobleemide korral;
- kõrgvererõhu ravimid, mida nimetatakse beeta-blokaatoriteks, nagu atenolool, propranolool, labetolool;
- pimosiid, mis on mõeldud psüühiliste haiguste raviks;
- metformiin, mida kasutatakse diabeedi raviks;
- prokaiinamiid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks;
- tsisapriid, mida kasutatakse seedeprobleemide korral;
- tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus, mida kasutatakse transplantatsioonihaigetel;
- tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin, dihidroergotamiin), mida kasutatakse migreeni raviks;
- dabigataraan, mis on verehübimise aeglustamiseks mõeldud antikoagulant;
- kolhitsiin, mida kasutatakse podagra raviks;
- pravastatiin, mida kasutatakse kolesteroolitasemete alandamiseks;
- klonidiin ja guanfatsiin, mida kasutatakse kõrgvererõhutõve korral;
- mefloквиин, mida kasutatakse malaaria ennetamiseks;
- pilokarpiin, mida kasutatakse glaukoomi raviks (raske silmahaigus);
- antikoliinesteraasid, mida kasutatakse lihaskontraktsiooni taastamiseks;
- antipsühhootikumid, mida kasutatakse vaimsete haiguste raviks;
- moksifloksatsiin, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- metadoon, mida kasutatakse valu ravimiseks ja opioidsõltuvuse asendusraviks;
- bupropioon, mida kasutatakse depressiooni raviks ja suitsetamisest loobumiseks;
- efavirens, raltegraviir, mida kasutatakse HIV raviks;
- irinotekaan, mida kasutatakse käär-ja pärasoole keemiaraviks;
- morfiin, mida kasutatakse ägeda ja kasvaja valu korral;
- naloksoon, mida kasutatakse opiaadisõltuvuse ja ärajätunähtude raviks.

Nende ravimite võtmist tuleb ravi ajal XALKORIGA vältida.

### **Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid**

Kui te võtate XALKORI kasutamise ajal suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, võivad need olla ebaefektiivsed.

### **XALKORI koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Te võite XALKORIt võtta koos toiduga või ilma, kuid ravi ajal XALKORIGA peate vältima greibimahla joomist või greipfruudi söömist, sest need võivad muuta XALKORI kogust teie organismis.

### **Rasedus ja imetamine**

Rääkige oma arsti või apteekriga enne selle ravimi kasutamist, kui te olete rase, kavatsete rasestuda või toidate last rinnaga.

Naistel on soovitatav vältida rasestumist ja meestel ei soovitata eostada lapsi ravi ajal XALKORIGA, sest see ravim võib last kahjustada. Kui on mingigi võimalus, et seda ravimit kasutav inimene võib rasestuda või isaks saada, siis tuleb ravi ajal kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid ja seda vähemalt kuni 90 päeva pärast ravi lõppu kuna suukaudsed kontratseptiivid võivad olla ebaefektiivsed XALKORI võtmise ajal.

Ravi ajal XALKORIGA ei tohi last rinnaga toita. XALKORI võib kahjustada rinnaga toidetavat imikut.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.



## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eriti ettevaatlik tuleb olla autojuhtimisel ja masinate kasutamisel, sest XALKORIt võtvatel patsientidel võivad esineda nägemishäired, pearinglus ja väsimus.

### **3. Kuidas XALKORIt võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus on üks 250 mg kapsel suukaudselt kaks korda ööpäevas (üldkogus 500 mg).
- Võtke üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul.
- Võtke kapsleid iga päev samal ajal.
- Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma selleta, alati tuleb välistada greipfruuti.
- Neelake kapsel tervelt alla ja ärge purustage, lahustage ega avage kapsleid.

Vajaduse korral võib teie arst otsustada vähendada annust 200 mg-ni suukaudselt kaks korda ööpäevas (üldkogus 400 mg) ja kui edasine annuse vähendamine on vajalik, siis vähendada seda kuni 250 mg-ni suukaudselt üks kord ööpäevas. Teie arst võib otsustada ravi püsivalt katkestada, kui te ei talu XALKORIt annuses 250 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.

#### **Kui te võtate XALKORIt rohkem kui ette nähtud**

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga, kui te olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid. Te võite vajada meditsiinilist järelvalvet.

#### **Kui te unustate XALKORIt võtta**

Mida teha, kui te unustate kapsli võtta, sõltub sellest, kui palju aega on järgmise annuse võtmiseni.

- Kui teie järgmise annuseni on **6 tundi või rohkem**, siis võtke unustatud kapsel kohe, kui see teile meenub. Seejärel võtke järgmine kapsel õigel ajal.
- Kui teie järgmise annuseni on **alla 6 tunni**, siis jätke unustatud kapsel vahele. Seejärel võtke järgmine kapsel õigel ajal.

Õelge oma arstile järgmisel visiidil, et te unustasite annuse võtta.

Ärge võtke kahekordset annust (kaks kapslit samal ajal), kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te pärast XALKORI annuse sissevõtmist oksendate, ärge võtke lisaannust, vaid võtke järgmine annus tavalisel ajal.

#### **Kui te lõpetate XALKORI võtmise**

Oluline on võtta XALKORIt iga päev nii kaua, kui arst teile seda määrab. Kui te ei ole võimeline võtma ravimit nii nagu arst on teile määranud või te tunnete, et te ei vaja seda ravimit enam, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne XALKORI võtmist”).

- **Maksapuudulikkus**  
Rääkige kohe oma arstiga, kui te tunnete end tavalisest väsinumana, teie nahk ja silmavalged muutuvad kollaseks, teie uriin muutub tumedaks või pruuniks (tee värvi), teil esineb iiveldust, oksendamist või söögiisu vähenemist, kui teil esineb valu paremal pool kõhus, kui teie nahk sügeleb või verevalumid tekivad kergemini kui tavaliselt. Teie arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida teie maksafunktsiooni, ja kui tulemused ei ole normaalsed, võib arst otsustada XALKORI annust alandada või teie ravi lõpetada.
- **Kopsupõletik**  
Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib hingamisraskusi, eelkõige kui need on seotud köha või palavikuga.
- **Vere valgeliblede arvu vähenemine (sealhulgas neutrofiilid)**  
Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib palavik või nakkus. Teie arst võib teha vereanalüüsi ja kui tulemused ei ole normaalsed, siis võib arst otsustada XALKORI annust alandada.
- **Peapööritus, minestamine või ebamugavustunne rinnus**  
Rääkige kohe oma arstiga, kui te tunnete neid sümptomeid, mis võivad olla märgiks südame elektrilise aktiivsuse muutumisest (nähtav elektrokardiogrammil) või rütmihäiretest. Teie arst võib teha elektrokardiogramme, et kontrollida, kas ravi ajal XALKORIGA on teie südamega probleeme.
- **Osaline või täielik nägemise kaotus ühes või mõlemas silmas**  
Rääkige kohe oma arstiga, kui teil esineb nägemise kaotus või mis tahes muutus nägemises, nt nägemishäired ühes või mõlemas silmas. Teie arst võib peatada XALKORI-ravi ja saata teid silmaarsti vastuvõtule.

Teised kõrvaltoimed mis võivad XALKORIGA tekkida on:

*Väga sagedased kõrvaltoimed* (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Nägemishäired (valgussähvatuste nägemine, ähmastunud nägemine ja kahelinägemine, mis tekivad tihti varakult pärast ravi algust XALKORIGA).
- Seedeäired, sh oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus.
- Tursed (liigne vedelik kehakudedes, mis põhjustab käte ja jalgade paistetust).
- Kõhukinnisus.
- Muutused maksatalitlust iseloomustavates vereanalüüsides.
- Söögiisu vähenemine.
- Väsimus.
- Pearinglus.
- Neuropaatia (tuimus või „nõeltega torkimise“ tunne liigestes või jäsemetes).
- Maitsetundlikkuse muutused.
- Kõhuvalu.
- Punaste vereliblede vähenemine (aneemia).
- Nahalööve.
- Südame löögisageduse vähenemine.

*Sagedased kõrvaltoimed* (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- Seedeäired.
- Suurenenud kreatiniinisaldus veres (võib viidata neerufunktsiooni häirele).

- Ensüümi aluselise fosfataasi taseme tõus veres (näitab elundi, eelkõige maksa, pankrease, luude, kilpnäärme või sapipõie talitlushäiret või kahjustust).
- Hüpofosfateemia (vere väike fosfaadisaldus, mis võib põhjustada segasust või lihasnõrkust).
- Suletud vedelikukotid neerude ümber (neerutsüstide kogumid).
- Minestamine.
- Söögitoru põletik.
- Testosteroonitaseme (meessuguhormooni) langus.
- Südamepuudulikkus.

*Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100st):*

- Mao või soole mulgustumine (perforatsioon).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas XALKORIt säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil või blistril ja karbil pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida XALKORI sisaldab**

- XALKORI toimeaine on krisotiniib.  
XALKORI 200 mg: üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.  
XALKORI 250 mg: üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi.
- Teised koostisosad on:  
*Kapsli sisu:* kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumtärklisglükolaat (Tüüp A), magneesiumstearaat.  
*Kapsli kest:* želatiin, titaandioksiid (E171) ja punane raudoksiid (E172ii).  
*Trükivärv:* šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172i).

#### **Kuidas XALKORI välja näeb ja pakendi sisu**

XALKORI 200 mg on müügil kõvade želatiinkapslitena, mis on roosa kaane ja valge kehaga ning mille kaanele on musta tindiga trükitud “Pfizer” ja kehale “CRZ 200”.

XALKORI 250 mg on müügil kõvade želatiinkapslitena, mis on roosa kaane ja kehaga ning mille kaanele on musta tindiga trükitud “Pfizer” ja kehale “CRZ 250”.

Ravim on saadaval 60 kõvakapsliga blisterpakides ja 60 kõvakapsliga plastpudelites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **Müügiloo hoidja ja tootja**

### **Müügiloo hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### **Tootja**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **Belgique/ België /Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

Pfizer S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

#### **Polska**

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

#### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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 43 00 40

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.