

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XALKORI 200 mg kovat kapselit
XALKORI 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

XALKORI 200 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 200 mg kritsotinibia.

XALKORI 250 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 250 mg kritsotinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

XALKORI 200 mg kovat kapselit
Valkoinen läpinäkymätön ja vaaleanpunainen läpinäkymätön kova kapseli, jonka kansiosaan on painettu ”Pfizer” ja runko-osaan ”CRZ 200”.

XALKORI 250 mg kovat kapselit
Vaaleanpunainen läpinäkymätön kova kapseli, jonka kansiosaan on painettu ”Pfizer” ja runko-osaan ”CRZ 250”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

XALKORI on tarkoitettu monoterapiana

- ensilinjan hoidoksi aikuisille, joilla on edennyt anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -positiivinen ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (non-small cell lung cancer, NSCLC)
- aikuisille aiemmin hoidetun edenneen ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon
- aikuisille edenneen ROS1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

XALKORI-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

ALK- ja ROS1-määrittäminen

Arvioitaessa potilaiden sopivuutta XALKORI-hoitoon kasvaimesta on tehtävä joko ALK- tai ROS1-määrittäminen validoidulla menetelmällä (ks. kohdasta 5.1 tietoa kliinisissä tutkimuksissa käytetyistä määrittämenetelmistä).

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ALK-positiivisuus tai ROS1-positiivisuus tulee osoittaa ennen kritsotinihoidon aloittamista. ALK-määritys on tehtävä laboratoriossa, joka on perehtynyt hyödynnettävän erityistekniikan käyttöön (ks. kohta 4.4).

Annostus

XALKORIn suositeltu annostus on 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (500 mg vuorokaudessa) yhtäjaksoisesti.

Jos annos jää ottamatta, potilaan tulisi ottaa se heti, kun hän huomaa annoksen unohtuneen. Potilaan ei kuitenkaan tule ottaa unohtunutta annosta, jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 6 tuntia. Kahta annosta ei tule ottaa samanaikaisesti yhden unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Annoksen muuttaminen

Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyyden saattavat edellyttää annostelun keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä. Kliinisissä tutkimuksissa kritsotiniä saaneilla ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (n = 1722) yleisimpiä annostelun keskeyttämiseen liittyviä haittavaikutuksia ($\geq 3\%$) olivat neutropenia, transaminaasien nousu, oksentelu ja pahoinvointi. Yleisimpiä annoksen pienentämiseen liittyviä haittavaikutuksia ($\geq 3\%$) olivat transaminaasien nousu ja neutropenia. Jos annoksen pienentäminen on tarpeellista potilaalla, jota hoidetaan kritsotiniannoksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta, kritsotiniannos tulee pienentää seuraavasti:

- Ensimmäinen annoslasku: XALKORI 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta.
- Toinen annoslasku: XALKORI 250 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.
- Hoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilas ei siedä XALKORI-annosta 250 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

Ohjeet annoksen pienentämiseen hematologisen ja muun kuin hematologisen toksisuuden vuoksi on esitetty taulukoissa 1 ja 2. Jos potilasta hoidetaan kritsotiniannostuksella, joka on pienempi kuin 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, noudata taulukoiden 1 ja 2 ohjeita annoksen pienentämisestä.

Taulukko 1. XALKORI-hoidon annosmuutos – hematologinen toksisuus^{a,b}

CTCAE ^c -vaikeusasteluokitus	XALKORI-hoito
Aste 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy asteelle ≤ 2 , ja jatka hoitoa sitten samalla annostuksella
Aste 4	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy asteelle ≤ 2 , ja jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annostuksella ^{d,e}

a. Lymfopeniaa lukuun ottamatta (ellei siihen liity kliinisiä tapahtumia, esim. opportunisti-infektioita).

b. Potilaat, joille kehittyy neutropenia ja/tai leukopenia, ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8.

c. Toksisuuden vaikeusasteluokitus: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events.

d. Jos haittavaikutus uusiutuu, tulee lääkkeen annostelu keskeyttää, kunnes haittavaikutus lievittyy asteelle ≤ 2 . Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annostuksella 250 mg kerran vuorokaudessa. XALKORI-hoito on lopetettava pysyvästi, jos haittavaikutus vielä uusiutuu vaikeusasteella 4.

e. Jos potilasta hoidetaan annostuksella 250 mg kerran vuorokaudessa tai jos potilaan annos on pienennetty 250 mg:aan kerran vuorokaudessa, lopeta hoito arvioinnin ajaksi.

Taulukko 2. XALKORI-hoidon annosmuutos – muu kuin hematologinen toksisuus

CTCAE ^a -vaikeusasteluokitus	XALKORI-hoito
Asteen 3 tai 4 alaniiniaminotransferaasin (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu, johon liittyy asteen ≤ 1 bilirubiinipitoisuus	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy asteelle ≤ 1 tai lähtötasolle, jatka hoitoa sitten annostuksella 250 mg kerran vuorokaudessa ja nosta annostus 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa potilaan sietokyvyn mukaan ^{b,c}
Asteen 2, 3 tai 4 ALAT- tai ASAT-arvon nousu ja samanaikainen asteen 2, 3 tai 4 bilirubiinin nousu (kun potilaalla ei ole kolestaasia eikä hemolyysiä)	Lopeta hoito pysyvästi
Minkä tahansa asteen interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/pneumoniitti	Keskeytä hoito, jos ILD:tä/pneumoniittia epäillään, ja lopeta hoito pysyvästi, jos hoitoon liittyvä ILD/pneumoniitti todetaan ^d
Asteen 3 QTc-ajan piteneminen	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy asteelle ≤ 1 , määritä ja tarvittaessa korjaa elektrolyytit ja jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annostuksella ^{b,c}
Asteen 4 QTc-ajan piteneminen	Lopeta hoito pysyvästi
Asteen 2 tai 3 bradykardia ^{d,e} Aiheuttaa oireita, voi olla vaikea ja lääketieteellisesti merkittävä, lääketieteellinen interventio aiheellinen	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy asteelle ≤ 1 tai kunnes sydämen syke on ≥ 60 Selvitä samanaikaisesti käytössä olevat tunnetusti bradykardiaa aiheuttavat lääkevalmisteet, myös verenpainelääkkeet Jos bradykardiaan myötävaikuttava samanaikaisesti käytössä oleva lääkevalmiste tunnistetaan ja sen käyttö lopetetaan tai annostusta muutetaan, jatka XALKORI-hoitoa aikaisemmalla annostuksella sitten kun haittavaikutus on lievittänyt asteelle ≤ 1 tai kun sydämen syke on ≥ 60 Jos bradykardiaan myötävaikuttavaa samanaikaisesti käytössä olevaa lääkevalmistetta ei tunnisteta tai bradykardiaan myötävaikuttavien lääkevalmisteiden käyttöä ei lopeteta eikä annostusta muuteta, jatka XALKORI-hoitoa pienemmällä annostuksella ^c sitten kun haittavaikutus on lievittänyt asteelle ≤ 1 tai kun sydämen syke on ≥ 60
Asteen 4 bradykardia ^{d,e,f} Hengenvaarallisia seuraamuksia, kiireellinen interventio aiheellinen	Lopeta hoito pysyvästi, jos bradykardiaan myötävaikuttavaa samanaikaisesti käytössä olevaa lääkevalmistetta ei tunnisteta Jos bradykardiaan myötävaikuttava samanaikaisesti käytössä oleva lääkevalmiste tunnistetaan ja sen käyttö lopetetaan tai annostusta muutetaan, jatka XALKORI-hoitoa annostuksella 250 mg kerran vuorokaudessa ^c sitten kun haittavaikutus on lievittänyt asteelle ≤ 1 tai kun sydämen syke on ≥ 60 , ja seuraa potilasta tiheään
Asteen 4 silmiin liittyvä häiriö (näönmenetykset)	Keskeytä hoito vakavan näönmenetyksen arvioinnin ajaksi

a. Toksisuuden vaikeusasteluokitus: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events

b. XALKORI-hoito on lopetettava pysyvästi, jos haittavaikutus vielä uusiutuu vaikeusasteella ≥ 3 . Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

- c. Jos potilasta hoidetaan annostuksella 250 mg kerran vuorokaudessa tai jos potilaan annos on pienennetty 250 mg:aan kerran vuorokaudessa, lopeta hoito arvioinnin ajaksi.
- d. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.
- e. Sydämen syke < 60 lyöntiä minuutissa.
- f. Lopeta hoito pysyvästi, jos haittavaikutus vielä uusiutuu.

Maksan vajaatoiminta

Kritsotinibi metaboloituu pääosin maksassa. Kritsotinibihoitoa tulee käyttää varoen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. taulukko 2 ja kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kritsotinibin aloitusannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (joko ASAT > viitevälin yläraja (ULN) ja bilirubiini \leq ULN tai mikä tahansa ASAT ja bilirubiini > ULN mutta $\leq 1,5 \times$ ULN) National Cancer Institute (NCI) -luokituksen mukaan. Kritsotinibin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (mikä tahansa ASAT ja bilirubiini $> 1,5 \times$ ULN ja $\leq 3 \times$ ULN), on 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kritsotinibin suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (mikä tahansa ASAT ja bilirubiini $> 3 \times$ ULN), on 250 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Kritsotinibin annoksen muuttamista ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan vajaatoiminnan vaikeusaste on määritelty Child-Pugh-luokituksella.

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä (eGFR 60–89 ml/min) tai kohtalainen (eGFR 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, koska populaatiofarmakokineettinen analyysi ei viitannut kliinisesti merkittäviin muutoksiin vakaan tilan kritsotinibialistuksessa näillä potilailla. Kritsotinibin pitoisuus plasmassa voi suurentua vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Kritsotinibin aloitusannos tulee muuttaa 250 mg:aan kerran vuorokaudessa suun kautta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät tarvitse peritoneaalidialyysiä tai hemodialyysiä. Kun hoitoa on jatkettu vähintään 4 viikkoa, annosta voidaan nostaa yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Kritsotinibin turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kapselit tulee niellä kokonaisina mieluiten veden kanssa. Kapseleita ei tule murskata, liuottaa tai avata. Ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Greippihedelmiä ja greippimehua tulee välttää, koska ne saattavat suurentaa kritsotinibin pitoisuutta plasmassa. Mäkikuismaa tulee välttää, koska se voi pienentää kritsotinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kritsotinibilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

ALK- ja ROS1-statusen määrittäminen

On tärkeää määrittää kasvaimen ALK- tai ROS1-status hyvin validoidulla ja luotettavalla menetelmällä väriiden negatiivisten tai väriiden positiivisten tulosten välttämiseksi.

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa krittisinibia saaneilla potilailla on raportoitu lääkkeen aiheuttamaa maksatoksisuutta (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet, mukaan lukien ALAT, ASAT ja bilirubiini, tulee tehdä kerran viikossa kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana, sen jälkeen kuukausittain ja kliinisen tarpeen mukaan. Määritykset tulee toistaa tiheämmin, jos maksan toimintakokeiden arvot kohoavat vaikeusasteelle 2, 3 tai 4. Potilaan transaminaasien nousun huomioiminen annostelussa, ks. kohta 4.2.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Krittisinibihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä vaikea-asteista, hengenvaarallista tai kuolemaan johtavaa interstitiaalista keuhkosairautta (ILD)/pneumoniittia. Potilaita, joilla on ILD:hen/pneumoniittiin viittaavia keuhko-oireita, tulee seurata. Krittisinibihoito tulee keskeyttää, jos ILD:tä/pneumoniittia epäillään. Erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon lääkkeen aiheuttaman ILD:n/pneumoniitin mahdollisuus, jos potilaalla on ILD:n kaltainen tila kuten pneumoniitti, sädepneumoniitti, allerginen alveoliitti, interstitiaalinen pneumoniitti, keuhkofibroosi, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), alveoliitti, keuhkoinfiltraatio, keuhkokuume, keuhkoödeema, keuhkoahautautauti, pleuraeffuusio, aspiraatiokeuhkokuume, bronkiitti, tukkeava bronkioliitti tai keuhkoputkien laajentuma. ILD:n/pneumoniitin muut mahdolliset syyt tulee sulkea pois, ja krittisinibihoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilaalla todetaan hoitoon liittyvä ILD/pneumoniitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

QT-ajan piteneminen

Kliinisissä tutkimuksissa krittisinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu QTc-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.8 ja 5.2), mikä voi lisätä kammioperäisten takyarytmioiden (esim. kääntyvien kärkien takykardia, torsade de pointes) tai äkkikuoleman riskiä. Ennen hoidon aloittamista siitä saatava hyöty ja mahdolliset riskit on arvioitava potilailla, joilla on bradykardia tai joilla on aiemmin esiintynyt QTc-ajan pitenemistä tai alttius QTc-ajan pitenemiseen, samoin potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti rytmihäiriölääkkeitä tai tunnetusti QTc-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita ja potilailla, joilla on sydänsairaus ja/tai elektrolyyttihäiriöitä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa krittisinibia näille potilaille ja sydänsähkökäyrä (EKG) on rekisteröitävä, elektrolyytit määritettävä ja munuaisten toiminta tutkittava säännöllisin väliajoin. Käytettäessä krittisinibia EKG tulee rekisteröidä ja elektrolyytit (esim. kalsium, magnesium, kalium) määrittää juuri ennen hoidon aloittamista. Säännöllisin väliajoin toistuvia EKG- ja elektrolyyttitutkimuksia suositellaan erityisesti, jos hoidon alussa esiintyy oksentelua, ripulia, elimistön nestevajasta tai heikentynyttä munuaisten toimintaa. Elektrolyytit tulee korjata tarvittaessa. Jos QTc-aika pitenee ≥ 60 millisekuntia lähtötasosta, mutta on < 500 millisekuntia, krittisinibihoito tulee keskeyttää ja kardiologia tulee konsultoida. Jos QTc-aika pitenee ≥ 500 millisekuntiin, kardiologia tulee konsultoida välittömästi. Potilaan QTc-ajan piteneminen, ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2.

Bradykardia

Bradykardiaa (syy-yhteydestä riippumatta) raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa 13 %:lla krittisinibilla hoidetuista potilaista. Krittisinibia saavilla potilailla voi esiintyä oireista bradykardiaa (esim. pyörtymistä, heitehuimausta ja hypotensiota). Krittisinibin maksimaalinen vaikutus sykkeen hidastumiseen voi ilmetä vasta useita viikkoja hoidon aloittamisen jälkeen. Krittisinibin käyttöä yhdessä muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkeaineiden (esim. beetasalpaajien, dihydropyridiineihin kuuluvien kalsiumkanavan salpaajien, kuten verapamiilin ja diltiatseemin, klonidiinin ja digoksiinin) kanssa tulee mahdollisuuksien mukaan välttää, koska samanaikainen käyttö lisää oireisen bradykardian riskiä. Sydämen sykettä ja verenpainetta tulee seurata säännöllisesti. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos bradykardia on oireetonta. Potilaat, joille kehittyy oireinen bradykardia, ks. kohdat ”Annoksen muuttaminen” ja ”Haittavaikutukset” (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Sydämen vajaatoiminta

Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu haittavaikutuksina vaikeaa, hengenvaarallista tai kuolemaan johtanutta sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Kritsotinibia saavia potilaita on seurattava sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden varalta (hengenahdistus, turvotus, nesteretentiosta johtuva nopea painonnousu). Seurantaohje koskee sekä potilaita, joilla on aiemmin ollut sydämen toiminnan häiriöitä, että potilaita, joilla sydämen toiminnan häiriöitä ei ole ollut. Annostelun keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava tarpeen mukaan, jos edellä mainittuja oireita havaitaan.

Neutropenia ja leukopenia

Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla on raportoitu vaikeusasteen 3 tai 4 neutropeniaa hyvin yleisesti (12 %). Vaikeusasteen 3 tai 4 leukopeniaa on raportoitu yleisesti (3 %) (ks. kohta 4.8). Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa alle 0,5 %:lla potilaista esiintyi kuumeista neutropeniaa. Täydellistä verenkuvaa, veren valkosolujen erittelylaskenta mukaan lukien, tulee seurata kliinisen tarpeen mukaan. Määrittämiä tulee tehdä tiheämmin, jos havaitaan vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksia tai jos potilaalla esiintyy kuumetta tai infektiota (ks. kohta 4.2).

Maha-suolikanavan perforaatio

Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin maha-suolikanavan perforaatiotapahtumia. Kritsotinibin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan perforaatiotapahtumia (ks. kohta 4.8).

Kritsotinibia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on suurentunut riski saada maha-suolikanavan perforaatio (esim. aiempi divertikuliitti, maha-suolikanavan metastaaseja tai jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, joihin tunnetusti liittyy maha-suolikanavan perforaation riski).

Kritsotinibihoito tulee lopettaa, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio. Potilaille tulee kertoa ensimmäisistä maha-suolikanavan perforaatioon viittaavista oireista ja heitä tulee neuvoa hakeutumaan nopeasti lääkäriin, jos näitä oireita esiintyy.

Vaikutukset munuaisten toimintaan

Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa potilailla havaittiin kohonnutta veren kreatiniinipitoisuutta ja kreatiniinipuhdistuman laskua. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa kritsotinibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia, hemodialyysia vaatineita tapauksia sekä vaikeusasteen 4 hyperkalemiaa on todettu. Potilaiden munuaisten toiminnan tutkimista ennen kritsotinibihoidon aloittamista ja seuranta hoidon aikana suositellaan. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on riskitekijöitä tai joilla on aikaisemmin todettu munuaisten toiminnan huononemista (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Kritsotinibin annostusta tulee muuttaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät tarvitse peritoneaalidialyysia tai hemodialyysia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikutukset näkökykyyn

Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (n = 1722) vaikeusasteen 4 näkökenttäpuutosta, johon liittyi

näönmenetys, on raportoitu 4 potilaalla (0,2 %). Mahdollisina syinä näönmenetykselle on raportoitu näköhermon surkastumaa ja toimintahäiriötä.

Jos potilaalle ilmaantuu uutena oireena vakava näönmenetys (paras korjattu näöntarkkuus alle 6/60 toisessa silmässä tai molemmissa silmissä), kritsotinibihoito tulisi keskeyttää (ks. kohta 4.2). Potilaalle tulisi tehdä silmätutkimuksia, joihin sisältyvät paras korjattu näöntarkkuus, verkkokalvon kuvaus, näkökenttätutkimus, optinen koherenssitomografia (OCT) ja muut uuden vakavan näönmenetyksen tutkimukseen tarvittavat arvioinnit. Saatavilla ei ole riittävästi tietoa, jotta kritsotinibihoidon uudelleen aloittamiseen liittyvä riski voitaisiin arvioida potilaalla, jolla on vakava näönmenetys. Päätöksessä kritsotinibihoidon uudelleen aloittamisesta tulisi ottaa huomioon potilaan hoidosta mahdollisesti saama hyöty.

Silmien tutkimista suositellaan, jos potilaan näköhäiriöt pitkittyvät tai niiden vaikeusaste pahenee (ks. kohta 4.8).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kritsotinibin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A4:n induktoreiden kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Kritsotinibin samanaikaista käyttöä kapean terapeuttisen indeksin omaavien CYP3A4:n substraattien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Kritsotinibin käyttöä muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkeaineiden, tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden ja/tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.4 ”QT-ajan piteneminen”, ”Bradykardia” ja kohta 4.5).

Ruoan vaikutus

Greippihedelmiä ja greippimehua tulee välttää kritsotinibihoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Histologia muu kuin adenokarsinooma

ALK-positiivista ja ROS1-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavista potilaista, joiden kasvain on histologialtaan muu kuin adenokarsinooma, mukaan lukien levyepiteelikarsinooma, on vähän tietoja saatavilla (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, jotka voivat suurentaa kritsotinibin pitoisuutta plasmassa

Käytettäessä kritsotinibia samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa on odotettavissa, että kritsotinibin pitoisuus plasmassa suurenee. Kritsotinibin 150 mg:n kerta-annoksen antaminen suun kautta samanaikaisesti voimakkaan CYP3A:n estäjän ketokonatsolin (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) kanssa suurensi kritsotinibin systeemistä altistusta, jolloin kritsotinibin plasmapitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala nollahetkestä äärettömyyteen (AUC_{inf}) oli noin 3,2-kertainen ja suurin havaittu pitoisuus plasmassa (C_{max}) noin 1,4-kertainen verrattuna kritsotinibin antoon yksinään.

Kritsotinibin toistuvien annosten (250 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n estäjän itrakonatsolin toistuvien annosten (200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa suurensi kritsotinibin vakaan tilan AUC_{tau} -arvon noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} -arvon noin 1,3-kertaiseksi verrattuna kritsotinibin antoon yksinään.

Näin ollen voimakkaiden CYP3A:n estäjien (muun muassa atatsanaviirin, ritonaviirin, kobisistaatin, itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja erytromysiinin) samanaikaista käyttöä on vältettävä. Niitä voidaan kuitenkin käyttää, jos mahdollinen

hyöty potilaalle arvioidaan riskiä suuremmaksi; potilasta on tällöin tarkkailtava tiiviisti kritsotinibin haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.4).

Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen (PBPK) mallinnuksen avulla on ennustettu, että kritsotinibin vakaan tilan AUC-arvo suurenee 17 % kohtalaisella CYP3A:n estäjällä diltiatseemilla tai verapamiililla tapahtuneen hoidon jälkeen. Siksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun kritsotinibia annetaan samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa.

Greippihedelmä tai greippimehu voi myös suurentaa kritsotinibin pitoisuutta plasmassa, joten niitä on vältettävä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Lääkeaineet, jotka voivat pienentää kritsotinibin pitoisuutta plasmassa

Kritsotinibin toistuvien annosten (250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen anto voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiin toistuvien annosten (600 mg kerran vuorokaudessa) kanssa pienensi kritsotinibin vakaan tilan AUC_{tau}-arvoa 84 % ja C_{max}-pitoisuutta 79 % verrattuna kritsotinibin antoon yksinään. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden, kuten mm. karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, rifampisiin ja mäkikuisman kanssa, on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Kohtalaisten induktorien, kuten mm. efavirensin tai rifabutiinin, vaikutusta ei ole täysin selvitetty ja siksi niiden yhdistämistä kritsotinibiin on myös vältettävä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen anto mahanesteen pH:ta nostavien lääkevalmisteiden kanssa

Kritsotinibin vesiliukoisuus riippuu pH:sta: matala (hapan) pH parantaa kritsotinibin liukoisuutta. Kun kritsotinibia annettiin 250 mg:n kerta-annos viiden vuorokauden esomepratsoliinohoidon (40 mg kerran vuorokaudessa) jälkeen, kritsotinibin kokonaisaltistus (AUC_{inf}) pieneni noin 10 %, mutta huippupitoisuus (C_{max}) ei muuttunut. Muutoksen suuruus kokonaisaltistuksen osalta ei ollut kliinisesti merkittävä. Siten aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, kun kritsotinibia annetaan samanaikaisesti mahanesteen pH:ta nostavien lääkeaineiden (kuten protonipumpun estäjien, H₂-salpaajien tai antasidien) kanssa.

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa kritsotinibi voi muuttaa

Kun kritsotinibia annettiin syöpäpotilaille annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 28 päivän ajan, suun kautta otettavan midatsolaamin AUC_{inf} oli 3,7-kertainen verrattuna midatsolaamin käyttöön yksinään, mikä viittaa siihen, että kritsotinibi on kohtalainen CYP3A:n estäjä. Kritsotinibin käyttöä samanaikaisesti kapean terapeuttisen indeksin omaavien CYP3A:n substraattien (mm. alfentaniili, sisapridi, siklosporiini, torajyväjohdokset, fentanyyli, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita tulee seurata tarkasti.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että kritsotinibi on CYP2B6:n estäjä. Kritsotinibi voi siten suurentaa samanaikaisesti käytettyjen CYP2B6:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden (esim. bupropioni, efavirensi) pitoisuuksia plasmassa.

In vitro -tutkimukset ihmisen hepatosyyteillä viittasivat siihen, että kritsotinibi voi indusoida pregnaani X -reseptorin (PXR) ja konstitutiivisen androstaanireseptorin (CAR) säätelemiä entsyymejä (esim. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Induktiota ei kuitenkaan havaittu *in vivo* annettaessa kritsotinibia samanaikaisesti CYP3A:n mallisubstraatin midatsolaamin kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä kritsotinibia yhdessä pääasiassa näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa. On huomioitava, että samanaikaisesti käytettyjen suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden teho voi heikentyä.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että kritsotinibi on heikko uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasi (UGT) 1A1:n ja UGT2B7:n estäjä. Kritsotinibi voi siten suurentaa samanaikaisesti käytettyjen pääasiassa UGT1A1:n (esim. raltegraviiri, irinotekaani) tai UGT2B7:n (morfiini, naloksoni) kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.

In vitro -tutkimuksen perusteella kritsotinibin oletetaan estävän suoliston P-glykoproteiinia (P-gp). Kritsotinibin samanaikainen käyttö P-gp:n substraatteina toimivien lääkevalmisteiden (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini, pravastatiini) kanssa voi siten voimistaa näiden terapeuttista vaikutusta ja lisätä haittavaikutuksia. Tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan käytettäessä kritsotinibia tällaisten lääkevalmisteiden kanssa.

Kritsotinibi on OCT1:n ja OCT2:n estäjä *in vitro*. Kritsotinibi saattaa siten suurentaa samanaikaisesti annettujen OCT1:n tai OCT2:n substraatteina toimivien lääkeaineiden (esim. metformiini, prokaiiniamidi) pitoisuuksia plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kritsotinibin käytön yhteydessä QT-ajan pitenemistä. Siksi on harkittava tarkkaan kritsotinibin käyttöä samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden tai kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes) mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (esim. luokka IA [kinidiini, disopyramidi] tai luokka III [esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi], metadoni, sisapridi, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet, jne.). QT-aikaa tulee seurata tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäytössä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu bradykardiaa. Suurentuneen bradykardiariskin vuoksi kritsotinibia tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkeaineiden kanssa (esim. dihydropyridiineihin kuulumattomat kalsiumkanavan salpaajat, kuten verapamiili ja diltiatseemi, beetasalpaajat, klonidiini, guanfasiini, digoksiini, meflokiini, antikoliiniesteraasit, pilokarpiini) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Miesten ja naisten ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tuloa XALKORI-hoidon aikana.

Luotettavaa raskauden ehkäisyä tulee käyttää hoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Raskaana olevalle naiselle annettu XALKORI-hoito saattaa vahingoittaa sikiötä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ei ole olemassa tietoja kritsotinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Tätä lääkevalmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa. Jos naispotilas on raskaana tai tulee raskaaksi kritsotinibihoidon aikana tai jos kritsotinibihoitoa saavan miespotilaan kumppani tulee raskaaksi, tulee potilaille kertoa sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kritsotinibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Äitejä tulee neuvoa välttämään rintaruokintaa XALKORI-hoidon aikana, koska siitä saattaa aiheutua haittaa imeväiselle (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

XALKORI-hoito saattaa prekliinisten turvallisuustutkimusten perusteella heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Sekä miesten että naisten tulisi saada ennen hoitoa tietoa toimenpiteistä lisääntymiskyvyn säilyttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta, koska XALKORI-hoidon aikana potilaalla saattaa esiintyä oireista bradykardiaa (esim. pyörtymistä, heitehuimausta ja hypotensiota), näköhäiriöitä tai väsymystä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seuraavaksi esitetyt tiedot perustuvat edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden altistukseen XALKORI-hoidolle (n = 1669) kahdessa satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (tutkimukset 1007 ja 1014) ja kahdessa yksihaaraisessa tutkimuksessa (tutkimukset 1001 ja 1005) sekä edennyttä ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden altistukseen XALKORI-hoidolle (n = 53) yksihaaraisessa tutkimuksessa 1001. Tiedot ovat siten yhteensä 1722 potilaasta (ks. kohta 5.1). Potilaiden aloitusannos oli 250 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa yhtäjaksoisesti. Tutkimuksessa 1014 krittisotinihiboidon keston mediaani oli 47 viikkoa potilailla, jotka satunnaistettiin krittisotinihibaaraan (n = 171), ja 23 viikkoa potilailla, jotka satunnaistettiin solunsalpaajahaaraan, mutta jotka siirtyivät saamaan krittisotiniibia taudin edettyä (cross-over, n = 109). Tutkimuksessa 1007 krittisotinihiboidon keston mediaani oli 48 viikkoa krittisotinihibaaraan satunnaistetuilla potilailla (n = 172). ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa 1001 (n = 154) krittisotinihiboidon keston mediaani oli 57 viikkoa ja tutkimuksessa 1005 (n = 1063) 45 viikkoa. ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa 1001 (n = 53) hoidon keston mediaani oli 101 viikkoa.

Edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (n = 1722) vakavimpia haittavaikutuksia olivat maksatoksisuus, interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/pneumoniitti, neutropenia ja QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4). ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 25\%$) olivat näköhäiriöt, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, turvotus, ummetus, transaminaasien nousu, väsymys, heikentynyt ruokahalu, heitehuimaus ja neuropatia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään krittisotiniibia saaneilla edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (n = 1722) raportoidut haittavaikutukset kahdesta satunnaistetusta vaiheen 3 tutkimuksesta (1007 ja 1014) ja kahdesta yksihaaraisesta kliinisestä tutkimuksesta (1001 ja 1005) (ks. kohta 5.1).

Yleisimpiä annostelun keskeyttämiseen liittyviä haittavaikutuksia ($\geq 3\%$, syy-yhteydestä riippumatta) olivat neutropenia (11%), transaminaasien nousu (7%), oksentelu (5%) ja pahoinvointi (4%). Yleisimpiä annoksen pienentämiseen liittyviä haittavaikutuksia ($\geq 3\%$, syy-yhteydestä riippumatta) olivat transaminaasien nousu (4%) ja neutropenia (3%). Hoidon pysyvään lopettamiseen liittyviä haittatapahtumia (syy-yhteydestä riippumatta) ilmeni 302 potilaalla (18%). Näistä yleisimpiä ($\geq 1\%$) olivat ILD (1%) ja transaminaasien nousu (1%).

Taulukossa 3 luetellaan haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa (n = 1722) raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Neutropenia ^a (22 %) Anemia ^b (15 %) Leukopenia ^c (15 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu (30 %)	Hypofosfatemia (6 %)	
Hermosto	Neuropatia ^d (25 %) Makuaistin häiriöt (21 %)		
Silmät	Näköhäiriöt ^e (63 %)		
Sydän	Heitehuimaus ^f (26 %) Bradykardia ^g (13 %)	Sydämen vajaatoiminta ^h (1 %) EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika (4 %) Synkopee (3 %)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁱ (3 %)	
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu (51 %) Ripuli (54 %) Pahoinvointi (57 %) Ummetus (43 %) Vatsakipu ^j (21 %)	Ruokatorven tulehdus ^k (2 %) Dyspepsia (8 %)	Maha-suolikanavan perforaatio ^l (< 1 %)
Maksa ja sappi	Transaminaasien nousu ^m (32 %)	Kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus (7 %)	Maksan vajaatoiminta (< 1 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma (13 %)		
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskysta ⁿ (3 %) Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus ^o (8 %)	Akuutti munuaisten vajaatoiminta (< 1 %) Munuaisten vajaatoiminta (< 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus ^p (47 %) Väsymys (30 %)		
Tutkimukset		Alentunut veren testosteronipitoisuus ^q (2 %)	

Samaa lääketieteellistä käsitettä tai sairaustilaa koskevat termit yhdistettiin ryhmiksi ja ne on raportoitu yksittäisenä haittavaikutuksena taulukossa 3. Tiedonkeruun päättymispäivään mennessä tutkimuksessa tosiasiallisesti raportoidut termit, jotka ovat osallisena kyseisessä haittavaikutuksessa, on merkitty alla sulkuihin.

- Neutropenia (kuumeinen neutropenia, neutropenia, pienentynyt neutrofiilimäärä)
- Anemia (anemia, hemoglobiinin lasku, hypokrominen anemia)
- Leukopenia (leukopenia, valkosolun määrän lasku)
- Neuropatia (polttelava tunne, tuntohäiriö, formikaatio (tunne muurahaisten kävelemisestä iholla), kävelyhäiriö, lisääntynyt tuntoherkkyys, heikentynyt tunto, hypotonia, motorinen häiriö, lihasatrofia, lihasheikkous, neuralgia, neuriitti, ääreishermostojen neuropatia, neurotoksisuus, parestesia, ääreishermostojen motorinen neuropatia, ääreishermostojen sensomotorinen neuropatia, ääreishermostojen sensorinen neuropatia, pohjehermohalvaus, polyneuropatia, tuntohäiriö, polttelava tunne iholla)
- Näköhäiriöt (kahtena näkeminen, valorenkaiden näkeminen, valonarkuus, valonvälähdysten näkeminen, näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, näkökyvyn heikkeneminen, jälkikuvat, lasiaiskellujat)
- Heitehuimaus (tasapainohäiriö, heitehuimaus, asentohuimaus, presynkopee)
- Bradykardia (bradykardia, hidastunut sydämen syke, sinusbradykardia)

- h. Sydämen vajaatoiminta (sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, pienentynyt ejektiofraktio, vasemman kammion vajaatoiminta, keuhkoedeema). Kriksotiniibia kliinisissä tutkimuksissa saaneista (n = 1722) 19 potilaalla (1,1 %) todettiin jonkin vaikeusasteen sydämen vajaatoiminta. Sydämen vajaatoiminta oli 8 potilaalla (0,5 %) vaikeusastetta 3 tai 4 ja johti 3 potilaan (0,2 %) kuolemaan.
- i. Interstitiaalinen keuhkosairaus (aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä, alveoliitti, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti)
- j. Vatsakipu (epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus)
- k. Ruokatorven tulehdus (ruokatorven tulehdus, ruokatorven haavauma)
- l. Maha-suolikanavan perforaatio (maha-suolikanavan perforaatio, suoliston perforaatio, paksusuolen perforaatio)
- m. Transaminaasien nousu (kohonnut ALAT-arvo, kohonnut ASAT-arvo, kohonnut glutamyyli-transferraasiarvo (GT), maksaentsyymien nousu, maksan toiminnan poikkeavuudet, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, transaminaasien nousu)
- n. Munuaiskysta (märkäpesäke munuaisissa, munuaiskysta, hemorraginen munuaiskysta, infektoitunut munuaiskysta)
- o. Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus (kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, munuaisten kreatiniinipuhdistuman pieneneminen)
- p. Turvotus (kasvojen turvotus, yleinen turvotus, paikallinen turvotus, paikallisesti rajoittunut turvotus, turvotus, raajojen turvotus, periorbitaalinen turvotus)
- q. Alentunut veren testosteronipitoisuus (alentunut veren testosteronipitoisuus, hypogonadismi, sekundaarinen hypogonadismi)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa lääkkeen aiheuttamaa kuolemaan johtanutta maksatoksisuutta on esiintynyt 0,1 %:lla kriksotiniibia saaneista potilaista (n = 1722). Samanaikaista ALAT- ja/tai ASAT-arvon nousua ≥ 3 kertaa viitevälin ylärajaa suuremmaksi ja bilirubiinin nousua ≥ 2 kertaa viitevälin ylärajaa suuremmaksi ilman merkittävää alkalisien fosfataasin nousua (≤ 2 kertaa viitevälin ylärajaa suuremmaksi) on havaittu alle 1 %:lla kriksotiniibia saaneista potilaista.

Vaikeusasteen 3 tai 4 ALAT-arvon nousua havaittiin 187 potilaalla (11 %) ja vaikeusasteen 3 tai 4 ASAT-arvon nousua 95 potilaalla (6 %). Transaminaasien nousuun liittyen 17 potilaan (1 %) hoito oli lopetettava pysyvästi, mikä viittaa siihen, että tapahtumat voitiin yleensä hoitaa taulukon 2 mukaisilla annosmuutoksilla (ks. kohta 4.2). Satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1014 vaikeusasteen 3 tai 4 ALAT-arvon nousua havaittiin 15 %:lla ja vaikeusasteen 3 tai 4 ASAT-arvon nousua 8 %:lla kriksotiniibia saaneista potilaista ja vastaavasti 2 %:lla ja 1 %:lla solunsalpaajahoidoa saaneista potilaista. Satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1007 vaikeusasteen 3 tai 4 ALAT-arvon nousua havaittiin 18 %:lla ja vaikeusasteen 3 tai 4 ASAT-arvon nousua 9 %:lla kriksotiniibia saaneista potilaista ja vastaavasti 5 %:lla ja < 1 %:lla solunsalpaajahoidoa saaneista potilaista.

Transaminaasien nousu tapahtui yleensä kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden kriksotiniibitutkimuksissa mediaaniaika vaikeusasteen 1 tai 2 transaminaasien nousun ilmaantumiseen oli 23 vuorokautta. Mediaaniaika vaikeusasteen 3 tai 4 transaminaasien nousun ilmaantumiseen oli 43 vuorokautta.

Vaikeusasteen 3 ja 4 transaminaasien nousu yleensä korjaantui annostelun keskeyttämisen jälkeen. ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden kriksotiniibitutkimuksissa (n = 1722) 76 potilaan (4 %) annosta pienennettiin transaminaasien nousun vuoksi. Hoito oli lopetettava pysyvästi 17 potilaalla (1 %).

Potilasta on seurattava maksatoksisuuden varalta ja hoidettava kohdissa 4.2 ja 4.4 suositellulla tavalla.

Vaikutukset ruoansulatuselimistöön

Pahoinvointi (57 %), ripuli (54 %), oksentelu (51 %) ja ummetus (43 %) olivat yleisimpiä raportoituja ruoansulatuselimistön haittatapahtumia (syy-yhteydestä riippumatta). Useimmat näistä haittatapahtumista olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Mediaaniaika pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta, ja niiden esiintyvyys väheni 3 viikon hoidon jälkeen.

Oireenmukaiseen hoitoon tulisi sisältyä pahoinvointia vähentävä lääkitys. Mediaaniaika ripulin ilmaantumiseen oli 13 vuorokautta ja ummetuksen ilmaantumiseen 17 vuorokautta. Ripulin oireenmukaiseen hoitoon tulisi sisältyä tavanomainen ripulilääke ja ummetuksen hoitoon tavanomainen ulostuslääke.

Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin maha-suolikanavan perforaatiotapahtumia. Kritsotinibin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan perforaatiotapahtumia (ks. kohta 4.4).

QT-ajan piteneminen

Edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden tutkimuksissa QTcF-aika (Fridericia-menetelmällä korjattu QT-aika) oli ≥ 500 millisekuntia 34 potilaalla 1619 potilaasta (2,1 %), joiden EKG rekisteröitiin vähintään kerran lähtötilanteen jälkeen. Suurimmat QTcF-ajan pitenemiset lähtötilanteeseen verrattuna (≥ 60 millisekuntia) todettiin 79 potilaalla 1585 potilaasta (5,0 %), joiden EKG rekisteröitiin lähtötilanteessa ja vähintään kerran sen jälkeen. EKG:ssä todettua vaikeusasteen 3 tai 4 pidentynyttä QT-aikaa (syy-yhteydestä riippumatta) raportoitiin 27 potilaalla 1722 potilaasta (1,6 %) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2).

Yksihaarainen EKG-alatutkimus (ks. kohta 5.2) perustui sokkoutettuihin EKG-mittauksiin ja mittaustulosten manuaaliseen arviointiin. Lähtötilanteeseen verrattuna QTcF-aika oli pidentynyt ≥ 30 millisekuntia mutta alle 60 millisekuntia 11 potilaalla (21 %) ja ≥ 60 millisekuntia yhdellä potilaalla (2 %). Yhdelläkään potilaalla QTcF-ajan maksimiarvo ei ollut ≥ 480 millisekuntia. Tilastollisen analyysin (central tendency analysis) perusteella QTcF-ajan suurin keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli 12,3 millisekuntia (95 %:n luottamusväli 5,1–19,5 millisekuntia, varianssianalyysin pienimmän neliösumman keskiarvo), ja se ilmeni 6 tunnin kuluttua lääkemannoksen ottamisesta syklin 2 ensimmäisenä päivänä. Kaikissa syklin 2 ensimmäisen päivän aikapisteissä QTcF-ajan (muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo) 90 %:n luottamusvälin ylärajat olivat alle 20 millisekuntia.

QT-ajan piteneminen voi johtaa rytmihäiriöihin ja se on äkkikuoleman riskitekijä. QT-ajan piteneminen voi kliinisesti ilmetä bradykardiana, heitehuimauksena ja pyörtymisenä. Elektrolyyttihäiriöt, elimistön kuivuminen ja bradykardia voivat edelleen lisätä riskiä QTc-ajan pitenemiseen, joten säännöllisin väliajoin toistuvia EKG- ja elektrolyyttitutkimuksia suositellaan potilaille, joilla esiintyy ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Bradykardia

Bradykardiaa (syy-yhteydestä riippumatta) esiintyi 219 potilaalla kritsotinibia saaneista 1722 potilaasta (13 %) edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden tutkimuksissa. Useimmat tapaukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä. Yhteensä 259 potilaalla 1666 potilaasta (16 %), joiden vitalimerkit arvioitiin vähintään kerran lähtötilanteen jälkeen, sydämen syke oli alle 50 lyöntiä minuutissa.

Samanaikaista käyttöä muiden bradykardian kehittymiseen liitettyjen lääkevalmisteiden kanssa on harkittava tarkoin. Potilaat, joille ilmaantuu oireinen bradykardia, ks. suositukset kohdissa ”Annoksen muuttaminen” ja ”Varoitukset ja varotoimet” (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Kritsotinibihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä vaikea-asteista, hengenvaarallista tai kuolemaan johtavaa interstitiaalista keuhkosairautta (ILD)/pneumoniittia. Tutkimuksissa kritsotinibia saaneista edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista potilaista (n = 1722) 50 potilaalla (3 %) todettiin jonkin vaikeusasteen ILD (syy-yhteydestä riippumatta), mukaan lukien 18 potilaan (1 %) vaikeusasteen 3 tai 4 tapaukset ja 8 potilaan (< 1 %) kuolemaan johtaneet tapaukset. Riippumattoman arviointikomitean ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista potilaista (n = 1669) tekemän arvioinnin mukaan 20 potilaalla (1,2 %) oli ILD/pneumoniitti, mukaan lukien 10 kuolemaan johtanutta tapaus (< 1 %). Nämä tapaukset ilmaantuivat yleensä kolmen ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Potilaita, joilla on

ILD:hen/pneumoniittiin viittaavia keuhko-oireita, tulee seurata. ILD:n/pneumoniitin muut mahdolliset syyt tulee sulkea pois (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaikutukset näkökykyyn

Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (n = 1722) vaikeusasteen 4 näkökenttäpuutosta, johon liittyi näönmenetys, on raportoitu 4 potilaalla (0,2 %). Mahdollisina syinä näönmenetykselle on raportoitu näköhermon surkastumaa ja toimintahäiriötä (ks. kohta 4.4).

Kaikkien vaikeusasteiden näköhäiriöitä (syy-yhteydestä riippumatta) esiintyi 1084 potilaalla kritsotinibia saaneista 1722 potilaasta (63 %). Näköhäiriöt ilmenivät useimmiten näkökyvyn heikkenemisenä, valonvälähdysten näkemisenä, näön hämärtyksenä ja lasiaiskellujina. Näköhäiriöitä kokeneista 1084 potilaasta 95 %:lla tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä. Näköhäiriöt liittyivät 7 potilaan (0,4 %) hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen ja 2 potilaan (0,1 %) annoksen pienentämiseen. Yhdelläkään kritsotinibia saaneista 1722 potilaasta hoidon pysyvä lopettaminen ei liittynyt näköhäiriöihin.

Näkökykyyn liittyviä oireita kartoitettiin kyselytutkimuksella (Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ-ALK). Sen perusteella tutkimuksessa 1007 ja tutkimuksessa 1014 kritsotinibihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin enemmän näköhäiriöitä kuin solunsalpaajahoitoa saaneilla. Näköhäiriöt ilmaantuivat yleensä ensimmäisellä hoitoviikolla. Satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1007 ja tutkimuksessa 1014 enemmistö (> 50 %) kritsotinibihaaran potilaista raportoi näköhäiriöitä. VSAQ-ALK-kyselytutkimuksen mukaan niitä esiintyi 4–7 päivänä viikossa, ne kestivät enintään minuutin ajan ja niillä oli lievä vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta päivittäisiin toimiin (pisteet 0–3 enimmäispistemäärästä 10).

Oftalmologisessa alatutkimuksessa oli mukana 54 ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, jotka saivat kritsotinibia 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tutkimuksessa tehtiin tiettyinä ajankohtina määrättyjä silmätutkimuksia. Hoidon yhteydessä havaittu tai vaikeutunut elinjärjestelmäluokan ”Silmät” haattatapahtuma (syy-yhteydestä riippumatta) ilmeni 38 potilaalla 54 potilaasta (70,4 %), joista 30 potilaalle tehtiin silmätutkimuksia. Näistä 30 potilaasta 14 potilaalla (36,8 %) raportoitiin jokin silmään liittyvä poikkeavuus, kun taas 16 potilaalla (42,1 %) silmälöydöksiä ei tehty. Yleisimmin löydökset liittyivät biomikroskooppi- (21,1 %), silmänpohja- (15,8 %) ja näöntarkkuustutkimuksiin (13,2 %). Usealla potilaalla oli jo ennestään silmään liittyviä poikkeavuuksia ja samanaikaisia sairauksia, jotka saattoivat myötävaikuttaa silmälöydöksiin. Siksi syy-yhteyttä kritsotinibihoitoon ei voitu luotettavasti määrittää. Kammionesteen solujen kokonaismäärään ja silmän etukammion valotiehen liittyviä löydöksiä ei tehty. Kritsotinibiin liittyvät näköhäiriöt eivät näyttäneet olevan yhteydessä parhaan korjatun näöntarkkuuden, lasiaisen, verkkokalvon tai näköhermon muutoksiin.

Jos potilaalle ilmaantuu uutena oireena vaikeusasteen 4 näönmenetys, kritsotinibihoito tulisi keskeyttää ja tehdä potilaalle silmätutkimuksia. Silmien tutkimista suositellaan, jos potilaan näköhäiriöt pitkittyvät tai niiden vaikeusaste pahenee (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaikutukset hermostoon

Taulukossa 3 mainittua neuropatiaa (syy-yhteydestä riippumatta) esiintyi 435 potilaalla kritsotinibia saaneista 1722 potilaasta (25 %). Näissä tutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti myös makuaistin häiriötä, joka oli pääasiassa vaikeusastetta 1.

Munuaiskysta

Rakenteeltaan epäsäännöllisiä munuaiskystoja (syy-yhteydestä riippumatta) esiintyi 52 potilaalla kritsotinibia saaneista 1722 potilaasta (3 %). Joillakin potilailla havaittiin paikallista kystojen leviämistä munuaisen ulkopuolelle. Jos potilaalle ilmaantuu munuaiskysta, kuvantamista ja virtsa-analyysiä potilaan säännöllisessä seurannassa tulee harkita.

Neutropenia ja leukopenia

Tutkimuksissa kritsotinibia saaneista edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista potilaista (n = 1722) vaikeusasteen 3 tai 4 neutropeniaa havaittiin 212 potilaalla (12 %). Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ilmaantumiseen oli 89 vuorokautta. Neutropenia liittyi annoksen pienentämiseen 3 %:lla potilaista ja hoidon pysyvään lopettamiseen alle 1 %:lla potilaista. Kritsotinibin kliinisissä tutkimuksissa alle 0,5 %:lla potilaista esiintyi kuumeista neutropeniaa.

Edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden tutkimuksissa (n = 1722) vaikeusasteen 3 tai 4 leukopeniaa havaittiin 48:lla kritsotinibilla hoidetulla potilaalla (3 %). Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen leukopenian ilmaantumiseen oli 85 vuorokautta.

Leukopenia liittyi annoksen pienentämiseen alle 0,5 %:lla potilaista. Yhdenkään potilaan kritsotinibihoitoa ei lopetettu pysyvästi leukopeniaan liittyen.

Edennyttä ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden kritsotinibitutkimuksissa vaikeusasteen 3 tai 4 leukosyyttien vähenemistä todettiin 4 %:lla potilaista ja vaikeusasteen 3 tai 4 neutrofiilien vähenemistä 13 %:lla potilaista.

Täydellistä verenkuvaa, veren valkosolujen erittelylaskenta mukaan lukien, tulee seurata kliinisen tarpeen mukaan. Määrittämiä tulee tehdä tiheämmin, jos havaitaan vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksia tai jos potilaalla esiintyy kuumetta tai infektiota. Potilaan hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuuksien huomioiminen annostelussa, ks. kohta 4.2.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tämän lääkevalmisteen yliannostuksen hoito käsittää yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet. XALKORille ei ole vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät. ATC-koodi: L01XE16.

Vaikutusmekanismi

Kritsotinibi on anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) reseptorityrosiinikinaasin ja sen onkogeenisten varianttien (eli ALK-fuusioiden ja tiettyjen ALK-mutaatioiden) selektiivinen, pienimolekyylinen estäjä. Kritsotinibi on myös hepatosyyttikasvutekijän reseptorin (HGFR, c-Met), ROS1-kinaasin (c-ros) ja RON (Recepteur d'Origine Nantais) -reseptorin tyrosiinikinaasin estäjä. Kritsotinibin on todettu biokemiallisissa määrityksissä estävän ALK-, ROS1- ja c-Met-kinaasien aktiivisuutta lääkepitoisuuksista riippuvaisella tavalla ja solupohjaisissa määrityksissä estävän fosforylaatiota ja säätelevän kinaasiriippuvaisia fenotyyppisiä. Kritsotinibilla on todettu voimakas ja selektiivinen kasvua estävä aktiivisuus ja sen on todettu indusoivan apoptoosia kasvainsolulinjoissa, jotka ilmentävät ALK-fuusiotapahtumia (echinoderm microtubule-associated protein-like 4 [EML4]-ALK) ja nukleofosmiini [NPM]-ALK) mukaan lukien), ROS1-fuusiotapahtumia tai joissa ALK- tai MET-geenilokus on monistunut. Kritsotinibilla todettiin antituumorivaikutus, mukaan lukien huomattava sytoreduktiivinen antituumorivaikutus, hiirillä, joilla oli ALK-fuusioproteiineja ilmentäviä

vieraslajikasvainsiirteitä. Kritsotinibin antituumorivaikutus oli annosriippuvainen ja korreloi ALK-fuusioproteiinien (EML4-ALK ja NPM-ALK mukaan lukien) fosforylaation farmakodynaamiseen estymiseen kasvaimissa *in vivo*. Kritsotinibilla todettiin merkittävä antituumorivaikutus myös hiiren vieraslajisiirretutkimuksissa. Kasvaimet tuotettiin NIH-3T3-solulinjasarjassa, jotka oli suunniteltu ilmentämään ihmisen kasvaimista tunnistettuja keskeisiä ROS1-fuusioita. Kritsotinibin antituumorivaikutus oli annosriippuvainen ja sen osoitettiin korreloivan ROS1:n fosforylaation estymiseen *in vivo*.

Kliiniset tutkimukset

Aiemmin hoitamaton edennyt ALK-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (ensilinjan hoito) – satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus 1014

Kritsotinibin teho ja turvallisuus metastasoituneen ALK-positiivisen ei-pienisolaisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa osoitettiin monikansallisessa, satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa 1014. Potilaat eivät olleet saaneet aikaisempaa systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin.

Koko analyysipopulaatio käsitti 343 potilasta, joilla oli edennyt ALK-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä. ALK-positiivisuus oli todettu FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) -menetelmällä ennen satunnaistamista. 172 potilasta satunnaistettiin saamaan kritsotinibia ja 171 potilasta satunnaistettiin saamaan solunsalpaajaa (pemetreksedi ja karboplatiini tai sisplatiini; enintään 6 hoitosykliä). Koko tutkimuspopulaation demografisten ja sairauteen liittyvien tietojen mukaan 62 % potilaista oli naisia, mediaani ikä oli 53 vuotta, lähtötilanteen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykyluokka oli 95 %:lla potilaista 0 tai 1, 51 % oli valkoihoisia ja 46 % aasialaisia, 4 % tupakoi edelleen, 32 % oli aiemmin tupakoinut ja 64 % ei ollut koskaan tupakoinut. Kasvain oli metastasoitunut 98 %:lla tutkimuspotilaista, 92 % syövästä luokiteltiin histologialtaan adenokarsinoomiksi ja 27 %:lla tutkimuspotilaista oli aivometastaaseja.

Potilaiden saamaa kritsotinibihoitoa voitiin jatkaa vielä kiinteässä kasvaimessa todetun vasteen arviointikriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) mukaisen taudin etenemisen jälkeen, jos tutkija katsoi potilaan saavan hoidosta kliinistä hyötyä. Kritsotinibilla hoidetuista 89 potilaasta 65 potilasta (73 %) ja solunsalpaajahoitoa saaneista 132 potilaasta 11 potilasta (8,3 %) jatkoivat hoitoa vähintään 3 viikkoa objektiivisen taudin etenemisen jälkeen. Solunsalpaajahoitoaaran potilaiden oli mahdollista siirtyä saamaan kritsotinibia (cross-over), kun riippumaton radiologinen arviointi oli vahvistanut RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisen. Solunsalpaajahaaran potilaista 144 (84 %) siirtyi saamaan kritsotinibihoitoa.

Riippumattoman radiologisen arvioinnin mukaan kritsotinibi pidensi merkittävästi taudin etenemisestä vapaata elinaikaa (PFS) solunsalpaajahoitoon verrattuna, mikä oli tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Kritsotinibilla saavutettu PFS-hyöty oli johdonmukainen kaikissa lähtötilanteen tietoihin perustuvissa potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, etninen tausta, tupakointitausta, diagnoosista tutkimushoidon aloittamiseen kulunut aika, ECOG-suorituskykyluokka ja aivometastaasien esiintyminen. Kritsotinibilla hoidetuilla potilailla kokonaiselinaika oli numeerisesti parempi, mutta muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Satunnaistetun vaiheen 3 tutkimuksen 1014 tehoa koskevien tietojen yhteenveto on esitetty taulukossa 4 ja taudin etenemisestä vapaan elinajan todennäköisyyttä kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät kuvassa 1. Kokonaiselinajan todennäköisyyttä kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät on esitetty kuvassa 2.

Taulukko 4. Tehoa koskevat tulokset satunnaistetusta vaiheen 3 tutkimuksesta 1014 (koko analyysipopulaatio) edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa edenneeseen tautiin*

Vastemuuttuja	Kritsotinibi n = 172	Solunsalpaaja n = 171
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (riippumattoman radiologisen arvioinnin perusteella)		
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
HR (95 %:n luottamusväli) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
p-arvo ^c	< 0,0001	
Kokonaiselinaika^d		
Kuolemien lukumäärä, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Kokonaiselinajan mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95 %:n luottamusväli) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
p-arvo ^c	0,0489	
12 kuukauden eloonjäämisen todennäköisyys ^d , % (95 %:n luottamusväli)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
18 kuukauden eloonjäämisen todennäköisyys ^d , % (95 %:n luottamusväli)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
48 kuukauden eloonjäämisen todennäköisyys ^d , % (95 %:n luottamusväli)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus (riippumattoman radiologisen arvioinnin perusteella)		
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, % (95 %:n luottamusväli)	74 % (67, 81)	45 % ^e (37, 53)
p-arvo ^f	< 0,0001	
Vasteen kesto		
kk ^g (95 %:n luottamusväli)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Lyhenteet: HR (Hazard Ratio) = riskitiheyksien suhde; n = potilaiden lukumäärä; NR (not reached) = ei saavutettu

* Taudin etenemisestä vapaa elinaika, objektiivisen vasteen saaneiden osuus ja vasteen kesto perustuvat tiedonkeruun katkaisujankohtaan 30. marraskuuta 2013; kokonaiselinaika perustuu viimeisen potilaan viimeisen tutkimuskäynnin päivämäärään 30. marraskuuta 2016, jolloin seuranta-ajan mediaani on noin 46 kuukautta.

a. Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 6,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,6, 8,3) käytettäessä pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää (HR = 0,49; p-arvo < 0,0001 kritsotinibille verrattuna pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmään) ja 7,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,9, 8,3) käytettäessä pemetreksedin ja karboplatiinin yhdistelmää (HR = 0,45; p-arvo < 0,0001 kritsotinibille verrattuna pemetreksedin ja karboplatiinin yhdistelmään).

b. Perustuu Coxin suhteellisten riskitiheyksien mallin ositettuun analyysiin.

c. Perustuu ositettuun log-rank-testiin (yksitahoiseen).

d. Päivitetty kokonaiselinajan lopullisen analyysin perusteella. Kokonaiselinajan analyysiä ei vakioitu cross-overista mahdollisesti aiheutuvien sekoittavien tekijöiden varalta (solunsalpaajahaaran potilaista 144 [84 %] siirtyi saamaan kritsotinibihoitoa).

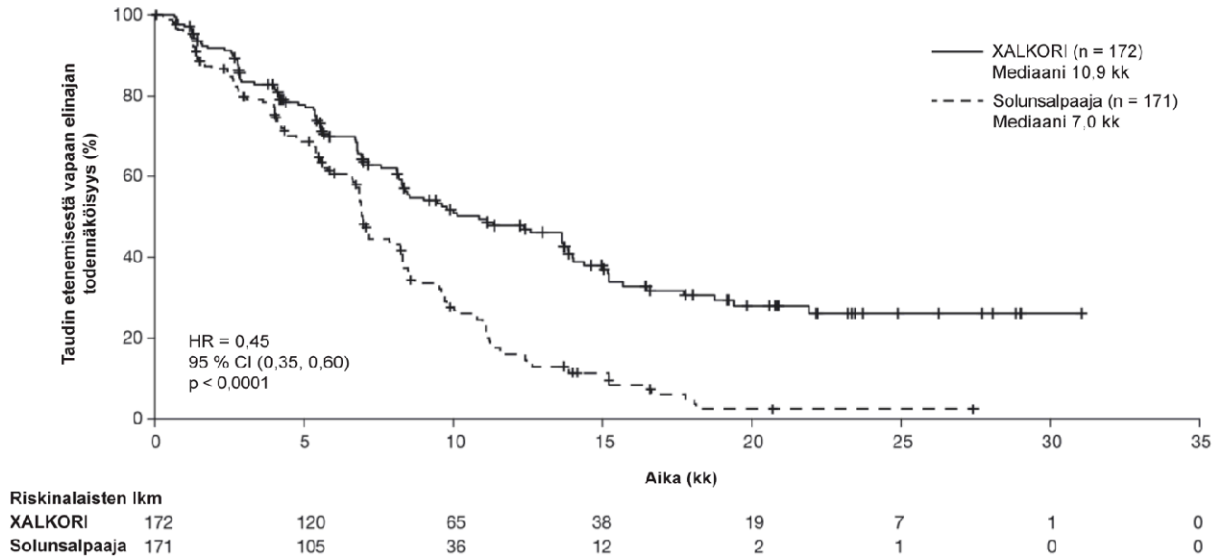
e. Objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus oli 47 % (95 %:n luottamusväli: 37, 58) käytettäessä pemetreksedin ja sisplatiinin yhdistelmää (p-arvo < 0,0001 verrattuna kritsotinibiin) ja 44 % (95 %:n luottamusväli: 32, 55) käytettäessä pemetreksedin ja karboplatiinin yhdistelmää (p-arvo < 0,0001 verrattuna kritsotinibiin).

f. Perustuu ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin (kaksitahoiseen).

g. Arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä.

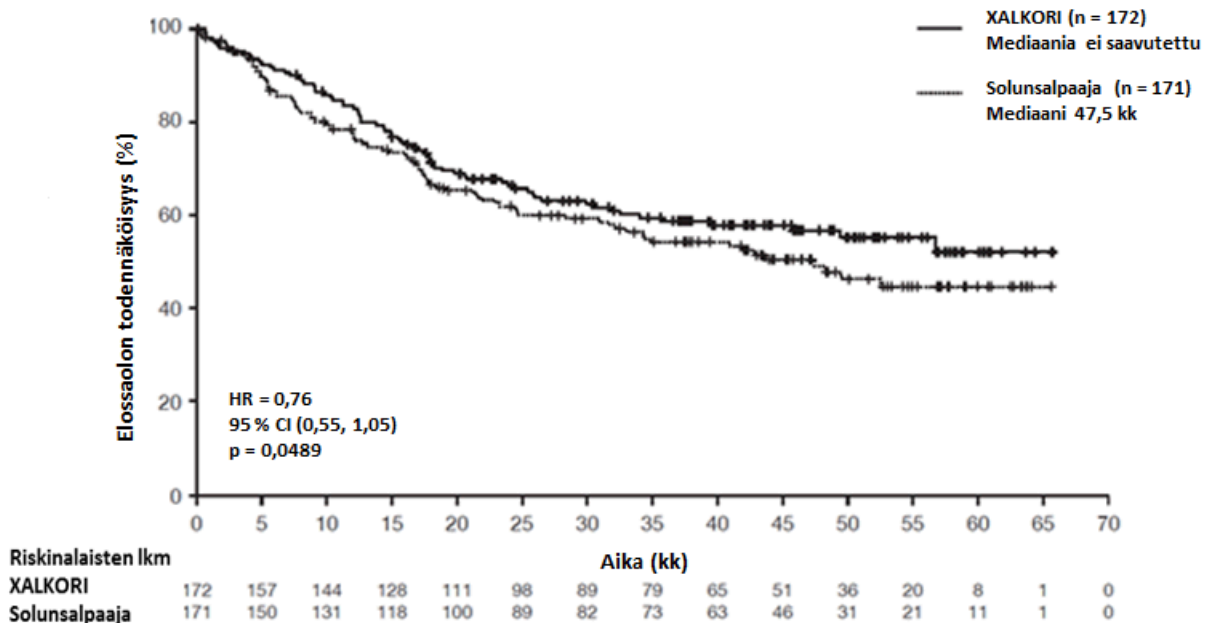
Kuva 1.

Kaplan-Meierin käyrät taudin etenemisestä vapaalle elinajalle (riippumattoman radiologisen arvon mukaan) tutkimushaaroittain satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1014 (koko analyysipopulaatio) edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa edenneeseen tautiin



Kuva 2.

Kaplan-Meierin käyrät kokonaiselinajalle tutkimushaaroittain satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1014 (koko analyysipopulaatio) edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa edenneeseen tautiin



Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa aiemmin hoidettuja aivometastaaseja, mediaaniaika taudin intrakraniaaliseen etenemiseen (IC-TTP) oli 15,7 kuukautta krittisotiniibihaarassa (n = 39) ja 12,5 kuukautta solunsalpaajahaarassa (n = 40) (HR = 0,45; 95 %:n luottamusväli: 0,19, 1,07; yksitahoinen p-arvo = 0,0315). Potilailla, joilla ei ollut lähtötilanteessa aivometastaaseja, mediaaniaikaa taudin intrakraniaaliseen etenemiseen ei saavutettu krittisotiniibihaarassa (n = 132) eikä

solunsalpaajahaarassa (n = 131) (HR = 0,69; 95 %:n luottamusväli: 0,33, 1,45; yksitahoinen p-arvo = 0,1617).

Potilaiden raportoimien oireiden ja yleistä elämänlaatua koskevien tietojen keräämiseen käytettiin EORTC QLQ-C30 -kyselylomaketta ja sen keuhkosityöpää koskevaa osiota EORTC QLQ-LC13. Yhteensä 166 krittisotinihaarassa ja 163 solunsalpaajahaaran potilaista vastasi EORTC QLQ-C30- ja LC13 -kyselylomakkeisiin lähtötilanteessa ja ainakin yhdellä vastaanottokäynnillä tutkimuksen aloituksen jälkeen. Krittisotinihaarassa yleinen elämänlaatu parani merkitsevästi verrattuna solunsalpaajahaaraan (kokonaisero muutokselle lähtötilanteen pisteistä 13,8; p-arvo < 0,0001).

Aika oireiden pahenemiseen (Time to Deterioration, TTD) oli ennalta määritelty ajankohdaksi, jolloin oireiden muutosta kuvaavat pisteet ensimmäisen kerran nousisivat lähtötilanteesta ≥ 10 pisteellä rintakivun, yskän tai hengenahdistuksen osalta EORTC QLQ-LC13 -kyselylomakkeella arvioituna.

Solunsalpaajahoitoon verrattuna krittisotini johti hyötyihin oireiden hallinnassa pidentämällä merkitsevästi aikaa oireiden pahenemiseen (mediaani 2,1 kk vs 0,5 kk; HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli: 0,45, 0,77; Hochbergin vakioitu kaksitahoinen log-rank-testi, p-arvo = 0,0005).

Aiemmin hoidettu edennyt ALK-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä – satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus 1007

Krittisotinin teho ja turvallisuus metastasoituneen ALK-positiivisen ei-pienisolaisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, jotka olivat saaneet aikaisempaa systeemistä hoitoa taudin edettyä, on osoitettu monikansallisessa, satunnaistetussa ja avoimessa tutkimuksessa 1007.

Koko analyysipopulaatio käsitti 347 potilasta, joilla oli edennyt ALK-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä. ALK-positiivisuus oli todettu FISH-menetelmällä ennen satunnaistamista. 173 potilasta satunnaistettiin saamaan krittisotinia ja 174 potilasta satunnaistettiin saamaan solunsalpaajaa (pemetreksedi tai dosetakseli). Koko tutkimuspopulaation demografisten ja sairauteen liittyvien tietojen mukaan 56 % potilaista oli naisia, mediaani ikä oli 50 vuotta, lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 39 %:lla potilaista 0 ja 52 %:lla potilaista 1, 52 % oli valkoihoisia ja 45 % aasialaisia, 4 % tupakoi edelleen, 33 % oli aiemmin tupakoinut ja 63 % ei ollut koskaan tupakoinut, kasvain oli metastasoitunut 93 %:lla potilaista ja 93 % syövistä luokiteltiin histologialtaan adenokarsinoomiksi.

Potilaiden saamaa tutkimushoitoa voitiin jatkaa vielä RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisen jälkeen, jos tutkija katsoi potilaan saavan hoidosta kliinistä hyötyä. Krittisotinia saaneista 84 potilaasta 58 potilasta (69 %) ja solunsalpaajahoitoa saaneista 119 potilaasta 17 potilasta (14 %) jatkoi hoitoa vähintään kolmen viikon ajan objektiivisen taudin etenemisen jälkeen. Solunsalpaajahoitoa saavien potilaiden oli mahdollista siirtyä saamaan krittisotinia (cross-over), kun riippumaton radiologinen arviointi oli vahvistanut RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisen..

Riippumattoman radiologisen arvioinnin mukaan krittisotini pidensi merkitsevästi taudin etenemisestä vapaata elinaikaa (PFS) solunsalpaajahoitoon verrattuna, mikä oli tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Krittisotinilla saavutettu PFS-hyöty oli johdonmukainen kaikissa lähtötilanteen tietoihin perustuvissa potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, etninen tausta, tupakointitausta, diagnoosista tutkimushoidon aloittamiseen kulunut aika, ECOG-suorituskykyluokka, aivometastaasien esiintyminen ja aiempi EGFR-tyrosiinikinaasin estäjän käyttö.

Tutkimuksen 1007 tehoa koskevien tietojen yhteenveto on esitetty taulukossa 5 ja taudin etenemisestä vapaan elinajan todennäköisyyttä kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät kuvassa 3. Kokonaiselinajan todennäköisyyttä kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät on esitetty kuvassa 4.

Taulukko 5. Tehoa koskevat tulokset satunnaistetusta vaiheen 3 tutkimuksesta 1007 (koko analyysipopulaatio) edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet aikaisempaa hoitoa edenneeseen tautiin*

Vastemuuttuja	Kritsotinibi n = 173	Solunsalpaaja n = 174
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (riippumattoman radiologisen arvioinnin perusteella)		
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Tapahtuma, n (%)		
Taudin eteneminen	84 (49 %)	119 (68 %)
Kuolema ilman objektiivista taudin etenemistä	16 (9 %)	8 (5 %)
Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (95 %:n luottamusväli) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
p-arvo ^c	< 0,0001	
Kokonaiselinaika^d		
Kuolemien lukumäärä, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Kokonaiselinajan mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
HR (95 %:n luottamusväli) ^b	0,85 (0,66, 1,10)	
p-arvo ^c	0,1145	
6 kuukauden eloonjäämisen todennäköisyys ^e , % (95 %:n luottamusväli)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
1 vuoden eloonjäämisen todennäköisyys ^e , % (95 %:n luottamusväli)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus (riippumattoman radiologisen arvioinnin perusteella)		
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, % (95 %:n luottamusväli)	65 % (58, 72)	20 % ^f (14, 26)
p-arvo ^g	< 0,0001	
Vasteen kesto		
Mediaani ^e , kk (95 %:n luottamusväli)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

Lyhenteet: HR (Hazard Ratio) = riskitiheyksien suhde; n = potilaiden lukumäärä

* Taudin etenemisestä vapaa elinaika, objektiivisen vasteen saaneiden osuus ja vasteen kesto perustuvat tiedonkeruun päättymispäivään 30. maaliskuuta 2012. Kokonaiselinaika perustuu tiedonkeruun päättymispäivään 31. elokuuta 2015.

a. Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 4,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,8, 5,7) käytettäessä pemetreksediä (HR = 0,59; p-arvo = 0,0004 kritsotinibille verrattuna pemetreksediin) ja 2,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 1,6, 4,0) käytettäessä dosetakselia (HR = 0,30; p-arvo < 0,0001 kritsotinibille verrattuna dosetakseliin).

b. Perustuu Coxin suhteellisten riskitiheyksien mallin ositettuun analyysiin.

c. Perustuu ositettuun log-rank-testiin (yksitahoiseen).

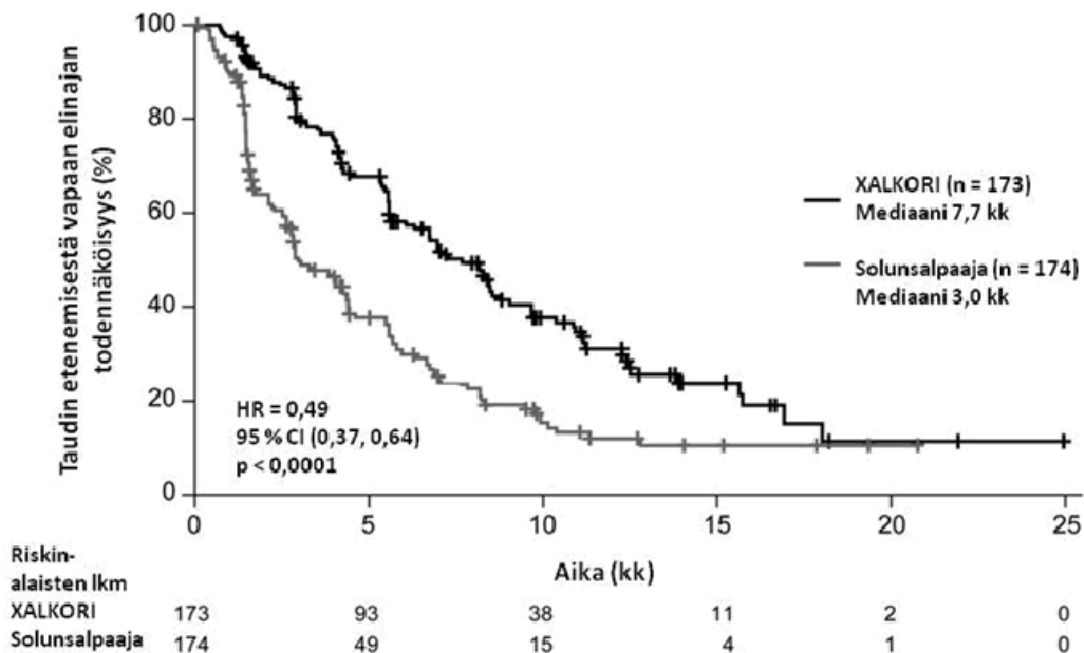
d. Päivitetty kokonaiselinajan lopullisen analyysin mukaisesti. Kokonaiselinajan lopullista analyysia ei vakioitu cross-overista mahdollisesti aiheutuvien sekoittavien tekijöiden varalta (154 potilasta (89 %) siirtyi kritsotinibihoitoon).

e. Arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä.

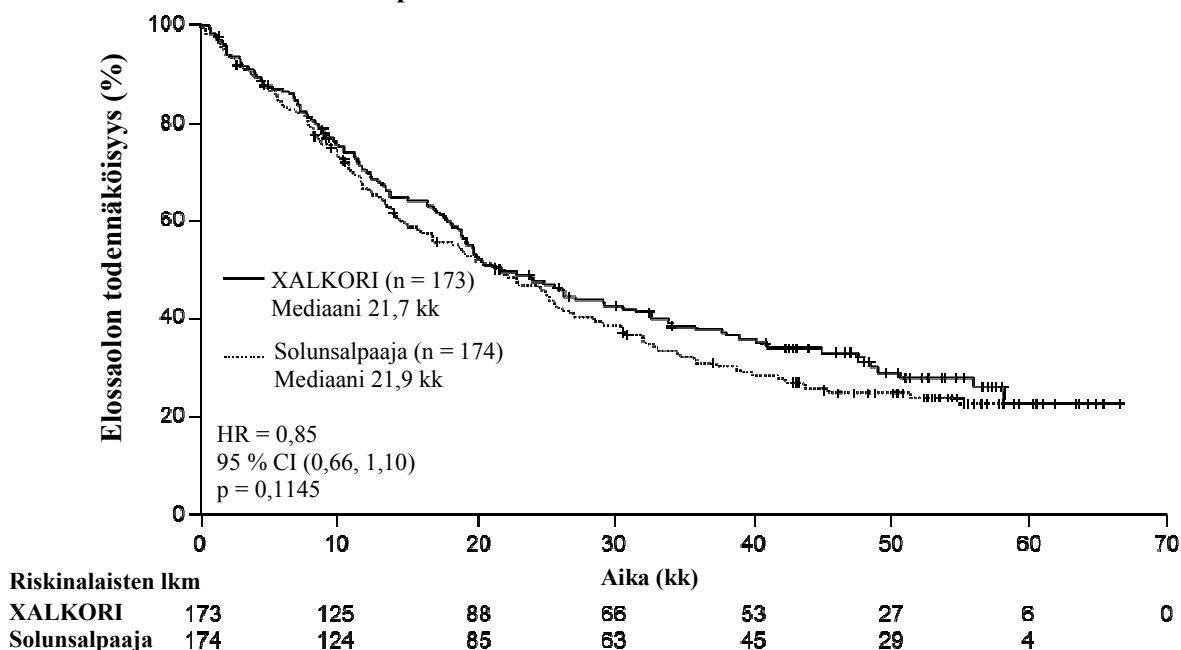
f. Objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus oli 29 % (95 %:n luottamusväli: 21, 39) käytettäessä pemetreksediä (p-arvo < 0,0001 verrattuna kritsotinibiin) ja 7 % (95 %:n luottamusväli: 2, 16) käytettäessä dosetakselia (p-arvo < 0,0001 verrattuna kritsotinibiin).

g. Perustuu ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin (kaksitahoiseen).

Kuva 3. Kaplan-Meierin käyrät taudin etenemisestä vapaalle elinajalle (riippumattoman radiologisen arvon mukaan) tutkimushaaroittain satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1007 (koko analyysipopulaatio) edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet aikaisempaa hoitoa edenneeseen tautiin



Kuva 4. Kaplan-Meierin käyrät kokonaiselinajalle tutkimushaaroittain satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1007 (koko analyysipopulaatio) edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet aikaisempaa hoitoa edenneeseen tautiin



Satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 1007 krittisotinihoitoa sai 52 potilasta ja solunsalpaajahoidon 57 potilasta, joilla oli aiemmin hoidettuja tai hoitamattomia oireettomia aivometastaaseja. Viikolla 12 tauti oli intrakraniaalisesti hallinnassa (IC-DCR) 65 %:lla krittisotinia ja 46 %:lla solunsalpaajaa saaneista potilaista.

Potilaiden raportoimien oireiden ja yleistä elämänlaatua koskevien tietojen keräämiseen käytettiin EORTC QLQ-C30 -kyselylomaketta ja sen keuhkosityöpää koskevaa osiota EORTC QLQ-LC13. Tiedot kerättiin lähtötilanteessa (syklin 1 päivänä 1) ja jokaisen seuraavan hoitosyklin päivänä 1. Yhteensä 162 krittisotiniibihaaran ja 151 solunsalpaajahaaran potilasta vastasi EORTC QLQ-C30- ja LC-13 -kyselylomakkeisiin lähtötilanteessa ja vähintään yhdellä vastaanottokäynnillä tutkimuksen aloituksen jälkeen.

Solunsalpaajahoitoon verrattuna krittisotiniibi johti hyötyihin oireiden hallinnassa pidentämällä merkitsevästi aikaa potilaiden raportoimien oireiden (rintakivun, hengenahdistuksen ja yskän) pahenemiseen (mediaani 4,5 kk vs 1,4 kk; HR = 0,50; 95 %:n luottamusväli: 0,37, 0,66; Hochbergin vakioitu kaksitahoinen log-rank-testi, p-arvo < 0,0001).

Krittisotiniibia käytettäessä seuraavat lähtötilanteen oireet paranivat merkitsevästi enemmän kuin solunsalpaajaa käytettäessä: hiustenlähtö (syklit 2–15; p-arvo < 0,05), yskä (syklit 2–20; p-arvo < 0,0001), hengenahdistus (syklit 2–20; p-arvo < 0,0001), veriyskä (syklit 2–20; p-arvo < 0,05), yläraajojen tai hartioiden kipu (syklit 2–20; p-arvo < 0,0001), rintakipu (syklit 2–20; p-arvo < 0,0001) ja muiden kehon osien kipu (syklit 2–20; p-arvo < 0,05). Krittisotiniibia käytettäessä seuraavat lähtötilanteen oireet pahenivat merkitsevästi vähemmän kuin solunsalpaajahoitoa käytettäessä: raajojen neuropatia (syklit 6–20; p-arvo < 0,05), nielemisvaikeudet (syklit 5–11; p-arvo < 0,05) ja suun arkuus (syklit 2–20; p-arvo < 0,05).

Kaiken kaikkiaan krittisotiniibia käytettäessä lähtötilanteen yleinen elämänlaatu parani merkitsevästi enemmän kuin solunsalpaajaa käytettäessä (syklit 2–20; p-arvo < 0,05).

Edenneen ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän yksihaaraiset tutkimukset

Krittisotiniibin käyttöä ainoana lääkkeenä edenneen ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa tutkittiin kahdessa monikansallisessa, yksihaaraisessa tutkimuksessa (tutkimukset 1001 ja 1005). Seuraavassa kuvataan näihin tutkimuksiin mukaan otetuista potilaista ne, jotka olivat aiemmin saaneet systeemistä hoitoa paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin hoitoon. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli RECIST-kriteereihin perustuva objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus (ORR).

Tutkimukseen 1001 oli PFS:n ja ORR:n analysointiajankohtana otettu mukaan yhteensä 149 edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, joista 125 oli saanut aiempaa hoitoa edenneeseen ei-pienisoluisen keuhkosityöpään. Demografisten ja sairauten liittyvien tietojen mukaan 50 % potilaista oli naisia, mediaani ikä oli 51 vuotta, lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 32 %:lla potilaista 0 ja 55 %:lla potilaista 1, 61 % oli valkoihoisia ja 30 % aasialaisia, alle 1 % tupakoi edelleen, 27 % oli aiemmin tupakoinut ja 72 % ei ollut koskaan tupakoinut, kasvain oli metastasoitunut 94 %:lla potilaista ja 98 % syöivistä luokiteltiin histologialtaan adenokarsinoomiksi. Hoidon keston mediaani oli 42 viikkoa.

Tutkimuksen 1005 PFS:n ja ORR:n analysointiajankohtana yhteensä 934 edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta oli saanut krittisotiniibihoitoa. Demografisten ja sairauten liittyvien tietojen mukaan 57 % potilaista oli naisia, mediaani ikä oli 53 vuotta, lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 82 %:lla potilaista 0 tai 1 ja 18 %:lla potilaista 2 tai 3, 52 % oli valkoihoisia ja 44 % aasialaisia, 4 % tupakoi edelleen, 30 % oli aiemmin tupakoinut ja 66 % ei ollut koskaan tupakoinut, kasvain oli metastasoitunut 92 %:lla potilaista ja 94 % syöivistä luokiteltiin histologialtaan adenokarsinoomiksi. Hoidon keston mediaani oli 23 viikkoa. Potilaiden saamaa tutkimushoitoa voitiin jatkaa vielä RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisen jälkeen tutkijan harkinnan mukaan. 77 potilasta 106 potilaasta (73 %) jatkoi krittisotiniibihoitoa vähintään kolmen viikon ajan objektiivisen taudin etenemisen jälkeen.

Tutkimusten 1001 ja 1005 tehoa koskevat tiedot on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. Tehoa koskevat tulokset tutkimuksista 1001 ja 1005 edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

Tehon muuttuja	Tutkimus 1001	Tutkimus 1005
	n = 125 ^a	n = 765 ^a
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus ^b [% (95 %-n luottamusväli)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Aika kasvaimessa todettuun vasteeseen [mediaani (vaihteluväli)], vko	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Vasteen kesto ^c [mediaani (95 %-n luottamusväli)], vko	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Taudin etenemisestä vapaa elinaika ^c [mediaani (95 %-n luottamusväli)], kk	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^d
	n = 154 ^e	n = 905 ^e
Kuolemien lukumäärä, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Kokonaiselinaika ^c [mediaani (95 %-n luottamusväli)], kk	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Lyhenne: n = potilaiden lukumäärä

a. Tiedonkeruu katkaistu 1. kesäkuuta 2011 (tutkimus 1001) ja 15. helmikuuta 2012 (tutkimus 1005).

b. 1001-tutkimuksessa 3 potilaan ja 1005-tutkimuksessa 42 potilaan vaste ei ollut arvioitavissa.

c. Arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä.

d. Tutkimuksen 1005 taudin etenemisestä vapaata elinaikaa koskevissa tiedoissa oli mukana 807 turvallisuusanalyysissä mukana ollutta potilasta, joiden kasvaimen ALK-positiivisuus oli todettu FISH-määrityksellä (tiedonkeruu katkaistu 15. helmikuuta 2012).

f. Tiedonkeruu katkaistu 30. marraskuuta 2013.

Edennyt ROS1-positiivinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

Kritsotinibin käyttöä ainoana lääkkeenä edenneen ROS1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa tutkittiin monikansallisessa, yksihaaraisessa monikeskustutkimuksessa 1001. Tutkimukseen oli tulosten analysointiajankohtana otettu mukaan yhteensä 53 edennyttä ROS1-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, joista 46 oli saanut aiempaa hoitoa edenneeseen ROS1-positiiviseen ei-pienisoluisen keuhkosityöpään. Pieni joukko potilaita (n = 7) ei ollut aiemmin saanut systeemistä hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli RECIST-kriteereihin perustuva objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus (ORR). Toissijaisia päätetapahtumia olivat aika kasvaimessa todettuun vasteeseen (TTR), vasteen kesto (DR), taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) ja kokonaiselinaika (OS). Potilaat saivat 250 mg kritsotinibia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Demografisten tietojen mukaan 57 % potilaista oli naisia, mediaani ikä oli 55 vuotta, lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 98 %:lla potilaista 0 tai 1 ja 2 %:lla potilaista 2, 57 % oli valkoihoisia ja 40 % aasialaisia, 25 % oli aiemmin tupakoinut ja 75 % ei ollut koskaan tupakoinut. Sairauteen liittyvien tietojen mukaan kasvain oli metastasoitunut 91 %:lla potilaista, 96 % syövästä luokiteltiin histologisesti adenokarsinoomiksi ja 13 %:ssa tapauksista metastasoitunutta syöpää ei ollut aiemmin hoidettu systeemisellä lääkehoidolla.

Tutkimuksessa 1001 potilailla edellytettiin olevan edennyt ROS1-positiivinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ennen kuin heidät otettiin mukaan kliiniseen tutkimukseen. Useimpien potilaiden ROS1-positiivinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä todettiin FISH-menetelmällä. Hoidon keston mediaani oli 101 viikkoa. Täydellinen vaste todettiin 5 potilaalla ja osittainen vaste 32 potilaalla, joten objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus (ORR) oli 70 % (95 %-n luottamusväli: 56 %, 82 %). Vasteen keston (DR) mediaania ei ollut saavutettu (95 %-n luottamusväli: 15,2 kuukautta, ei saavutettu). Objektiivisista kasvaimissa todetuista vasteista 51 % saavutettiin ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana. Taudin etenemisestä vapaan elinajan (PFS) mediaani tulosten analysointiajankohtana oli 19,3 kuukautta (95 %-n luottamusväli: 14,8, ei saavutettu). Kokonaiselinaikaa koskevat tiedot olivat keskeneräisiä tulosten analysointiajankohtana.

Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta 1001 edennyttä ROS1-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7. Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta 1001 edennyttä ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

Tehon muuttuja	Tutkimus 1001 n = 53^a
Objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus (ORR) [% (95 %:n luottamusväli)]	70 (56, 82)
Aika kasvaimessa todettuun vasteeseen (TTR) [mediaani (vaihteluväli)] vko	8 (4, 32)
Vasteen kesto (DR) ^b [mediaani (95 %:n luottamusväli)] kk	NR (15,2, NR)
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) ^b [mediaani (95 %:n luottamusväli)] kk	19,3 (14,8, NR)

Lyhenteet: n = potilaiden lukumäärä; NR (not reached) = ei saavutettu

a. Tiedonkeruu katkaistu 30. marraskuuta 2014.

b. Arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä.

Histologia muu kuin adenokarsinooma

Satunnaistettuun vaiheen 3 tutkimukseen 1014 otettiin mukaan 21 potilasta, joiden aiemmin hoitamaton edennyt ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä oli histologialtaan muu kuin adenokarsinooma. Satunnaistettuun vaiheen 3 tutkimukseen 1007 otettiin mukaan 12 potilasta, joiden aiemmin hoidettu edennyt ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä oli histologialtaan muu kuin adenokarsinooma. Näiden tutkimusten alaryhmät olivat liian pieniä luotettavien johtopäätösten tekemiseen. On huomattava, että tutkimuksen 1007 krittisinibihaaraan ei satunnaistettu potilaita, joiden syöpä oli histologialtaan levyepiteelikarsinooma, eikä näitä potilaita otettu mukaan myöskään tutkimukseen 1014, koska vertailuna käytettiin pemetreksedipohjaista hoitoa.

Tutkimuksesta 1005 on saatavissa tietoja vain 45 potilaasta, joiden aiemmin hoidettu ei-pienisoluinen keuhkosityöpä oli histologialtaan muu kuin adenokarsinooma (mukaan lukien 22 potilaista, joiden syöpä oli histologialtaan levyepiteelikarsinooma) ja joiden vastetta voitiin arvioida. Osittainen vaste todettiin 20 potilaalla 45 potilaasta, joiden ei-pienisoluinen keuhkosityöpä oli histologialtaan muu kuin adenokarsinooma (objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus 44 %), ja 9 potilaalla 22 potilaasta, joiden ei-pienisoluinen keuhkosityöpä oli histologialtaan levyepiteelikarsinooma (objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus 41 %). Näissä potilasryhmissä objektiivisen vasteen saaneiden potilaiden osuus oli pienempi kuin tutkimuksen 1005 koko potilasjoukossa raportoitu (54 %).

Uusintahoitto krittisinibilla

Turvallisuuteen ja tehoon liittyviä tietoja ei ole saatavilla krittisinibin käytöstä uudelleen potilaille, jotka ovat saaneet krittisinibia edeltävissä hoitolinjoissa.

Iäkkäät

Satunnaistetun vaiheen 3 tutkimuksen 1014 krittisinibilla hoidetuista ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavasta 171 potilaasta 22 potilasta (13 %) oli vähintään 65 vuoden ikäisiä. Solunsalpaajahaarasta krittisinibihoitoon siirtyneistä (cross-over) 109 ALK-positiivisesta potilaasta 26 potilasta (24 %) oli vähintään 65 vuoden ikäisiä. Satunnaistetun vaiheen 3 tutkimuksen 1007 krittisinibilla hoidetuista 172 ALK-positiivisesta potilaasta 27 potilasta (16 %) oli vähintään 65 vuoden ikäisiä. Yksihaaraisen 1001-tutkimuksen ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavasta 154 potilaasta 22 potilasta (14 %) ja yksihaaraisen 1005-tutkimuksen ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavasta 1063 potilaasta 173 potilasta (16 %) oli vähintään 65 vuoden ikäisiä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat yleisesti samanlaisia ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla alle 65-vuotiailla potilailla verrattuna 65-vuotiaisiin ja sitä vanhempiin potilaisiin. Poikkeuksena olivat turvotus ja ummetus, joita raportoitiin tutkimuksessa 1014 yleisemmin (≥ 15 % ero) krittisinibilla hoidetuilla vähintään 65 vuoden ikäisillä potilailla. Satunnaistettujen vaiheen 3 tutkimusten 1007 ja 1014 sekä yksihaaraisen tutkimuksen 1005

kritsotinibihoitoaaroissa ei ollut mukana yhtään 85-vuotiasta tai sitä vanhempaa potilasta. Yksihaaraisen 1001-tutkimuksen 154 ALK-positiivisesta potilaasta yksi oli yli 85-vuotias (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2). Yksihaaraisen 1001-tutkimuksen ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavasta 53 potilaasta 15 potilasta (28 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Tutkimuksessa 1001 ei ollut mukana yhtään yli 85-vuotiasta ROS1-positiivista potilasta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset XALKORIn käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta otetun kritsotinibin kerta-annoksen jälkeen mediaaniaika plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen on 4–6 tuntia. Vakaa tila (steady-state) saavutettiin kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuneessa annostelussa 15 vuorokauden kuluessa. Kritsotinibin absoluuttiseksi hyötöosuudeksi määritettiin 43 % suun kautta otetun 250 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Runsasrasvainen ateria vähensi kritsotinibin AUC_{inf} - ja C_{max} -arvoja noin 14 %, kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin 250 mg:n kerta-annos. Kritsotinibi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Laskimoon annetun 50 mg:n annoksen jälkeen kritsotinibin jakautumistilavuuden (V_{SS}) geometrinen keskiarvo oli 1772 L, mikä viittaa laajaan jakautumiseen plasmasta kudoksiin.

Kritsotinibi sitoutuu 91-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* riippumatta lääkevalmisteen pitoisuudesta. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että kritsotinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4/5 olivat kritsotinibin metaboliseen puhdistumaan osallistuvat pääasialliset entsyymit. Pääasiallinen metaboliareitti ihmisellä oli piperidiinirenkään oksidaatio kritsotinibilaktaamiksi ja *O*-dealkylaatio, jonka jälkeen tapahtuu *O*-dealkyloituneiden metaboliittien vaiheen 2 konjugaatio.

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että kritsotinibi on aikariippuvainen CYP2B6:n ja CYP3A:n estäjä (ks. kohta 4.5). *In vitro* -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että kritsotinibi aiheuttaisi lääkeainemetabolian estymisen seurauksena kliinisiä yhteisvaikutuksia lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP2D6:n substraatteja.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että kritsotinibi on heikko UGT1A1:n ja UGT2B7:n estäjä (ks. kohta 4.5). *In vitro* -tutkimusten perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että kritsotinibi aiheuttaisi lääkeainemetabolian estymisen seurauksena kliinisiä yhteisvaikutuksia lääkeaineiden kanssa, jotka ovat UGT1A4:n, UGT1A6:n tai UGT1A9:n substraatteja.

Ihmisen hepatosyyteillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että kritsotinibi aiheuttaisi lääkeainemetabolian induktion seurauksena kliinisiä yhteisvaikutuksia lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP1A2:n substraatteja.

Eliminaatio

Kritsotinibin näennäinen terminaalinen puoliintumisaika potilaan plasmassa on kritsotinibin kerta-annoksen jälkeen 42 tuntia.

Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annetun radioaktiivisesti merkityn 250 mg:n kritsotinibin kerta-annoksen jälkeen ulosteessa havaittiin 63 % ja virtsassa 22 % annetusta annoksesta. Ulostessa havaittu muuttumaton kritsotinibi edusti noin 53 % ja virtsassa havaittu muuttumaton kritsotinibi edusti noin 2,3 % annetusta annoksesta.

Samanaikainen käyttö lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat kuljettajaproteiinien substraatteja

Kritsotinibi on P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä *in vitro*. Kritsotinibi saattaa siksi suurentaa samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, jos ne ovat P-gp:n substraatteja (ks. kohta 4.5).

Kritsotinibi on OCT1:n ja OCT2:n estäjä *in vitro*. Kritsotinibi saattaa siten suurentaa samanaikaisesti annettujen OCT1:n tai OCT2:n substraatteina toimivien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5).

Kritsotinibi ei estänyt kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina *in vitro* ihmisen maksan kuljettajaproteiineja OATP1B1 tai OATP1B3 (orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi, OATP) tai munuaisten kuljettajaproteiineja OAT1 tai OAT3 (orgaanisten anionien kuljettajaproteiini, OAT). On siten epätodennäköistä, että kritsotinibi aiheuttaisi kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia perustuen näiden kuljettajaproteiinien substraatteina olevien lääkkeiden maksa- tai munuaissoluihin otton estymiseen.

Vaikutus muihin kuljettajaproteiineihin

Kritsotinibi ei ole kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina *in vitro* sappihappopumpun (BSEP) estäjä.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

Maksan vajaatoiminta

Kritsotinibi metaboloituu pääosin maksassa. Avoimeen, ei-satunnaistettuun kliiniseen tutkimukseen (tutkimus 1012) otettiin mukaan potilaita, joiden maksan vajaatoiminta oli lievä (joko ASAT > ULN ja bilirubiini \leq ULN tai mikä tahansa ASAT ja bilirubiini > ULN mutta $\leq 1,5 \times$ ULN), keskivaikea (mikä tahansa ASAT ja bilirubiini > $1,5 \times$ ULN ja $\leq 3 \times$ ULN) tai vaikea (mikä tahansa ASAT ja bilirubiini > $3 \times$ ULN). Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verrokeiksi otettiin mukaan myös potilaita, joilla oli normaali maksan toiminta (ASAT ja bilirubiini \leq ULN). Maksan vajaatoiminnan luokittelussa käytettiin NCI-kriteereitä.

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (n = 10) kritsotinibin systeeminen altistus annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vakaassa tilassa oli samaa luokkaa kuin potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta (n = 8); vuorokausi-AUC-arvon (plasman pitoisuus-aikakuvaajan alla oleva pinta-ala päivittäisessä altistuksessa vakaassa tilassa) geometrisen keskiarvon suhdeluku oli 91,1 % ja C_{max}-arvon geometrisen keskiarvon suhdeluku oli 91,2 %. Aloitusannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (n = 8) kritsotinibin systeeminen altistus annostuksella 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa oli suurempi kuin samalla annostuksella todettu altistus potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta (n = 9); vuorokausi-AUC-arvon geometrisen keskiarvon suhdeluku oli 150 % ja C_{max}-arvon geometrisen keskiarvon suhdeluku oli 144 %. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kritsotinibin systeeminen altistus annostuksella 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa oli kuitenkin verrannollinen annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa todettuun altistukseen potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta;

vuorokausi-AUC-arvon geometrisen keskiarvon suhdeluku oli 114 % ja C_{\max} -arvon geometrisen keskiarvon suhdeluku oli 109 %.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($n = 6$) kritesotinin systeemisen altistuksen parametrit (vuorokausi-AUC ja C_{\max}) annostuksella 250 mg kerran vuorokaudessa olivat noin 64,7 % ja 72,6 % vastaavista parametreistä potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta ja jotka saivat kritesotinia annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kritesotiniannoksen muuttamista suositellaan annettaessa kritesotinia potilaille, joiden maksan vajaatoiminta on joko keskivaikea tai vaikea (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Yksihaaraisiin tutkimuksiin 1001 ja 1005 otettiin mukaan potilaita, joilla oli lievä (eGFR 60–89 ml/min) tai kohtalainen (eGFR 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Tutkimuksissa arvioitiin munuaisten toiminnan (lähtötason kreatiniinipuhdistuma) vaikutusta havaittuihin kritesotinin vakaan tilan jäännöspitoisuuksiin ($C_{\text{trough,ss}}$). Tutkimuksessa 1001 plasman $C_{\text{trough,ss}}$ -arvon korjattu geometrisen keskiarvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($n = 35$) 5,1 % korkeampi ja kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($n = 8$) 11 % korkeampi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tutkimuksessa 1005 kritesotinin $C_{\text{trough,ss}}$ -arvon korjattu geometrisen keskiarvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($n = 191$) 9,1 % korkeampi ja kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($n = 65$) 15 % korkeampi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Lisäksi tutkimusten 1001, 1005 ja 1007 tiedoista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei kreatiniinipuhdistumalla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kritesotinin farmakokinetiikkaan. Koska kritesotiniabaltistus kasvoi vain vähän (5–15 %), aloitusannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Annettaessa 250 mg:n kerta-annos vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastaville koehenkilöille, jotka eivät tarvitse peritoneaalidialyysiä tai hemodialyysiä, kritesotinin AUC_{inf} suureni 79 % ja C_{\max} 34 % verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Kritesotinin annostuksen muuttamista suositellaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka eivät tarvitse peritoneaalidialyysiä tai hemodialyysiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ikä

Tutkimusten 1001, 1005 ja 1007 tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ole vaikutusta kritesotinin farmakokinetiikkaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Paino ja sukupuoli

Tutkimusten 1001, 1005 ja 1007 tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella painolla tai sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kritesotinin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta

Tutkimusten 1001, 1005 ja 1007 tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ennustettu plasmapitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala vakaassa tilassa (AUC_{ss}) (95 %:n luottamusväli) oli aasialaisilla potilailla ($n = 523$) 23–37 % suurempi kuin muun etnisen taustan omaavilla potilailla ($n = 691$).

Edenlyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden tutkimuksissa ($n = 1669$) seuraavien haittavaikutusten raportoinnissa oli ≥ 10 %:n absoluuttinen ero aasialaisten potilaiden ($n = 753$) ja etniseltä taustaltaan muiden potilaiden ($n = 916$) välillä: transaminaasien nousu, heikentynyt ruokahalu, neutropenia ja leukopenia. Mitään haittavaikutusta ei raportoitu ≥ 15 % absoluuttisella erolla.

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäiden potilaiden hoidosta on vähän tietoja saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Tutkimusten 1001, 1005 ja 1007 tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ole vaikutusta kritesotinin farmakokinetiikkaan.

Sydämen sähköfysiologia

Kritsotinibin vaikutusta QT-ajan pitenemiseen tutkittiin ALK-positiivista tai ROS1-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 250 mg kritsotinibia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kolmen EKG-rekisteröinnin sarja kerättiin kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa. QTcF-aika oli ≥ 500 millisekuntia 34 potilaalla 1619 potilaasta (2,1 %), joiden EKG rekisteröitiin vähintään kerran lähtötilanteen jälkeen. Lähtötilanteeseen verrattuna QTcF-aika oli pidentynyt ≥ 60 millisekuntia 79 potilaalla 1585 potilaasta (5,0 %), joiden EKG rekisteröitiin lähtötilanteessa ja vähintään kerran sen jälkeen EKG:n automaattisessa analyysissä (ks. kohta 4.4).

Sokkoutetussa EKG-aratutkimuksessa, jossa mittaustulokset arvioitiin manuaalisesti, oli mukana 52 ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Potilaat saivat kritsotinibia 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Lähtötilanteeseen verrattuna QTcF-aika oli pidentynyt ≥ 30 millisekuntia mutta alle 60 millisekuntia 11 potilaalla (21 %) ja ≥ 60 millisekuntia yhdellä potilaalla (2 %). Yhdelläkään potilaalla QTcF-ajan maksimiarvo ei ollut ≥ 480 millisekuntia. Tilastollisen analyysin (central tendency analysis) perusteella kaikissa syklin 2 ensimmäisen päivän aikapisteissä QTcF-ajan (muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo) 90 %:n luottamusvälin ylärajat olivat alle 20 millisekuntia. Farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi viittasi yhteyteen kritsotinibin plasmapitoisuuden ja QTc-ajan välillä. Lisäksi sydämen sykkeen hidastumisen todettiin olevan yhteydessä suurentuneeseen kritsotinibin pitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.4); suurimmillaan keskimääräinen lasku oli 17,8 lyöntiä minuutissa syklin 2 ensimmäisenä päivänä 8 tunnin kuluttua lääkeannoksen ottamisesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja koiralla toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneissä enintään 3 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa pääasialliset kohde-elinvaikutukset liittyivät ruoansulatuselimistöön (oksentelu, ulosteiden muutokset, verentungos), hematopoieesiin (luuytimen soluniukkuus), sydämeen ja verenkiertoelimistöön (sekamuotoinen ionikanavan salpaus, hidastunut sydämen syketaajuus ja alentunut verenpaine, kohonnut vasemman kammion loppudistastolinen paine [LVEDP], QRS- ja PR-ajan piteneminen ja alentunut sydänlihaksen supistuvuus) tai lisääntymiseen (pakyteenivaiheen spermatoosyyttien rappeutuminen kiveksissä, munarakkulojen solukuolema). Näiden löydösten haitaton vaikutustaso (NOAEL-arvo) oli joko subterapeuttinen tai AUC-arvon perusteella enintään 2,6-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna. Muita löydöksiä olivat maksavaikutukset (maksan transaminaasien kohoaminen), vaikutukset verkkokalvon toimintaan sekä mahdollinen fosfolipidoosi useissa elimissä ilman korreloivaa toksisuutta.

Kritsotinibi ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien mutaatiomäärityksessä (Ames). Kritsotinibi aiheutti aneuploidiaa kiinanhamsterin munasarjasoluilla tehdyssä mikrotumatestissä *in vitro* sekä ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkemäärityksessä *in vitro*. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin sytotoksisten pitoisuuksien yhteydessä rakenteellisten kromosomipoikkeamien vähäistä lisääntymistä. Aneuploidian suhteen haitaton annos (NOAEL) oli AUC-arvon perusteella noin 1,8-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna.

Kritsotinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kritsotinibilla ei ole tehty erityisiä eläinkokeita hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten tutkimiseksi. Kritsotinibin katsotaan kuitenkin toistuvan altistuksen toksisuutta rotilla selvittäneiden tutkimusten perusteella mahdollisesti heikentävän ihmisen lisääntymiskykyä ja hedelmällisyyttä. Urosrotan lisääntymiselimissä havaittuja löydöksiä oli mm. pakyteenivaiheen spermatoosyyttien rappeutuminen kiveksissä, kun rotille annettiin annoksia ≥ 50 mg/kg/vrk 28 vuorokauden ajan (AUC-arvon perusteella noin 1,1-kertainen altistus ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Naaraiden lisääntymiselimissä havaittuja löydöksiä olivat munarakkulojen solukuolema, kun rotille annettiin annoksia 500 mg/kg/vrk 3 vuorokauden ajan.

Kritsotinibin ei todettu olevan teratogeeninen tiineille rotille ja kaniineille. Rotalla todettiin haittavaikutuksena implantaation jälkeisten alkiokuolemien lisääntymistä annoksilla ≥ 50 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 0,4-kertainen annos ihmisen suositeltuun annokseen verrattuna), ja rotalla ja kaniinilla todettiin sikiön painon alenemista annoksilla 200 mg/kg/vrk (rotta) ja 60 mg/kg/vrk (kaniini) (AUC-arvon perusteella noin 1,2-kertainen altistus ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna).

Kasvuikäisille rotille kerran päivässä 28 päivän ajan annettujen annosten 150 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 3,3-kertainen altistus ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) yhteydessä havaittiin luunmuodostuksen vähenemistä kasvavissa pitkissä luissa. Muuta pediatrien potilaiden hoidon kannalta huolestuttavaa toksisuutta ei ole tutkittu nuorilla eläimillä.

Fototoksisuustutkimuksesta *in vitro* saadut tulokset osoittivat, että kritsotinibi saattaa olla fototoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

XALKORI 200 mg kovat kapselit

60 kovaa kapselia sisältävä HDPE-purkki, jossa on polypropeenisoljlin.
PVC/folioläpripainoliuskat, joissa on 10 kovaa kapselia.

Yksi kartonkikotelo sisältää 60 kovaa kapselia.

XALKORI 250 mg kovat kapselit

60 kovaa kapselia sisältävä HDPE-purkki, jossa on polypropeenisoljia.
PVC/folioläpänoliuskat, joissa on 10 kovaa kapselia.

Yksi kartonkikotelo sisältää 60 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

XALKORI 200 mg kovat kapselit

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kovat kapselit

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. lokakuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava lopullisista koulutusmateriaaleista jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa. Koulutusmateriaalien sisällön on oltava yhdenmukainen hyväksytyjen tuotetietojen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että lääkevalmisteen markkinoille tulon yhteydessä ja sen jälkeen kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, joiden odotetaan käyttävän ja/tai määräävän XALKORI-valmistetta, on käytössään koulutuspaketti.

Koulutuspaketin pitää sisältää seuraavat osat:

1. valmisteyhteenveto ja pakkausseloste
2. potilasesite, mukaan lukien potilaskortti (sisältö CHMP:n kanssa sovitun mukainen)

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XALKORI 200 mg kovat kapselit
kritisotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg kritisotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/793/002

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

XALKORI 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XALKORI 200 mg kovat kapselit
kritisotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg kritisotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/793/001

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

XALKORI 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XALKORI 200 mg kovat kapselit
kritisotinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XALKORI 250 mg kovat kapselit
kritisotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg kritisotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/793/004

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

XALKORI 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XALKORI 250 mg kovat kapselit
kritisotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg kritisotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/793/003

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

XALKORI 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XALKORI 250 mg kovat kapselit
kritisotinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

XALKORI 200 mg kovat kapselit

XALKORI 250 mg kovat kapselit

kritsotinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä XALKORI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat XALKORI-kapseleita
3. Miten XALKORI-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. XALKORI-kapseleiden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä XALKORI on ja mihin sitä käytetään

XALKORI on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena kritsotinibia. Kritsotinibia käytetään aikuisilla tietyn tyyppisen keuhkosityövän (ei-pienisoluisen keuhkosityövän) hoitoon, silloin kun tähän liittyy erityinen muutos anaplastiseksi lymfoomakinaasiksi (ALK) kutsutussa geenissä tai ROS1:ksi kutsutussa geenissä.

Sinulle voidaan määrätä XALKORI-kapseleita ensimmäisenä hoitona edenneeseen keuhkosityöpään.

Sinulle voidaan määrätä XALKORI-kapseleita, jos sairautesi on edennyt eikä aiemmin saamasi hoito ole pysäyttänyt sairauden etenemistä.

XALKORI voi hidastaa keuhkosityövän kasvua tai pysäyttää sen etenemisen. Se voi pienentää kasvainten kokoa.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten XALKORI vaikuttaa tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat XALKORI-kapseleita

Älä ota XALKORI-kapseleita

- jos olet allerginen kritsotinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Mitä XALKORI sisältää”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat XALKORI-kapseleita:

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on joskus ollut muita keuhkosairauksia. Jotkut keuhkosairaudet voivat pahentua hoidon aikana, koska XALKORI saattaa aiheuttaa keuhkotulehduksen. Oireet voivat olla samankaltaisia kuin keuhkosityövän oireet. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia oireita tai jos aiemmat oireet pahenevat. Tällaisia oireita voivat olla hengitysvaikeudet, hengästyneisyys tai yskä, johon saattaa liittyä limaneritystä, tai kuume.
- jos sinulla on todettu sydänfilmissä (sydänsähkökäyrä eli elektrokardiogrammi, EKG) QT-ajan pitenemiseksi kutsuttu poikkeavuus.
- jos sinulla on hidastunut sydämen syketiheys.
- jos sinulla on joskus ollut mahalaukun tai suoliston ongelmatilanteita, kuten puhkeaminen (perforaatio), tai jos sinulla on ollut vatsaontelon sisäistä tulehdusta aiheuttava sairaus (divertikuliitti) tai jos syöpä on levinnyt vatsan alueelle (etäpesäke).
- jos sinulla on näköhäiriöitä (valonvälhdysten näkeminen, hämärtyneisyys tai kahtena näkeminen).
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.
- jos saat parhaillaan hoitoa jollakin kohdassa **Muut lääkevalmisteet ja XALKORI** mainitulla lääkkeellä.

Keskustele lääkärin kanssa viipymättä XALKORI-hoidon alettua

- jos sinulla ilmenee vaikeaa maha- tai vatsakipua, kuumetta, vilunväristyksiä, hengenahdistusta, sydämen nopealyöntisyyttä, osittaista tai täydellistä näönmenetystä (toisessa silmässä tai molemmissa silmissä) tai muutoksia suolen toiminnassa.

Suurin osa saatavilla olevista tiedoista koskee potilaita, joilla on tietyn tyyppinen, ALK-positiivinen ei-pienisolulainen keuhkosityöpä (kudostyyppiltään adenokarsinooma). Kudostyyppiltään muunlaisista kasvaimista on vähän tietoa saatavilla.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella lasten ja nuorten hoitoon. Käyttöaihe ei koske lasten ja nuorten hoitoa.

Muut lääkevalmisteet ja XALKORI

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös rohdosvalmisteita ja itsehoitovalmisteita.

Erityisesti seuraavat lääkevalmisteet saattavat lisätä XALKORI-kapseleiden haittavaikutusriskiä:

- klaritromysiini, telitromysiini ja erytromysiini, jotka ovat bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja
- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- atatsanaviiri, ritonaviiri ja kobisistaatti, jotka ovat HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Seuraavat lääkevalmisteet saattavat heikentää XALKORI-kapseleiden tehoa:

- fenytoiini, karbamatsipiini tai fenobarbitaali, jotka ovat kouristuskohtausten hoitoon käytettäviä epilepsialääkkeitä
- rifabutiini ja rifampisiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävä rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon.

XALKORI saattaa lisätä seuraaviin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia:

- alfentaniili ja muut lyhytvaikutteiset opiaatit, kuten fentanyyli (kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä käytettäviä kipulääkkeitä)

- kinidiini, digoksiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi, verapamiili ja diltiatseemi, joita käytetään sydänsairauksien hoitoon
- beetasalpaajat, kuten atenololi, propranololi ja labetalololi, joita käytetään verenpainetaudin hoitoon
- pimotsidi, jota käytetään mielenterveyden häiriöiden hoitoon
- metformiini, jota käytetään diabeteksen hoitoon
- prokaiiniamidi, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- sisapridi, jota käytetään mahavaivojen hoitoon
- siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi, joita käytetään elinsiirtopotilaiden hoitoon
- torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini), joita käytetään migreenin hoitoon
- dabigatraani ja antikoagulantit, joita käytetään veren hyytymisen estoon
- kolkisiini, jota käytetään kihdin hoitoon
- pravastatiini, jota käytetään alentamaan kolesteroliarvoja
- klonidiini ja guanfasiini, joita käytetään verenpainetaudin hoitoon
- meflokiini, jota käytetään malarian estoon
- pilokarpiini, jota käytetään silmänpainetaudin (vaikean silmäsairauden) hoitoon
- antikoliiniesteraasit, joita käytetään palauttamaan lihasten toimintakykyä
- psykoosilääkkeet, joita käytetään mielenterveyshäiriöiden hoitoon
- moksifloksasiini, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- metadoni, jota käytetään kivun ja opioidiriippuvuuden hoitoon
- bupropioni, jota käytetään masennuksen hoitoon ja tupakoinnista vieroitukseen
- efavirensi ja raltegraviiri, joita käytetään HIV-infektion hoitoon
- irinotekaani; solunsalpaaja, jota käytetään paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon
- morfiini, jota käytetään äkillisen kivun ja syöpäkivun hoitoon
- naloksoni, jota käytetään opiaattiriippuvuuden hoitoon ja tästä vieroitukseen.

Näiden lääkevalmisteiden käyttöä *tulee välttää* XALKORI-hoidon aikana.

Ehkäisytabletit

Jos käytät XALKORI-kapseleita samanaikaisesti ehkäisytablettien kanssa, ehkäisytablettien teho saattaa hävitä.

XALKORI ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa XALKORI-kapselit aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Sinun tulee kuitenkin välttää greippimehun juomista tai greippihedelmän syömistä XALKORI-hoidon aikana, koska ne saattavat muuttaa XALKORIn määrää elimistössäsi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naisten suositellaan välttämään raskaaksi tuloa ja miesten suositellaan välttämään lapsen siittämistä XALKORI-hoidon aikana, koska tämä lääke saattaa vahingoittaa lasta. Jos tätä lääkettä käyttävä henkilö saattaa tulla raskaaksi tai siittää lapsen, hänen on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, sillä ehkäisytabletit saattavat olla tehottomia XALKORI-hoidon aikana.

Älä imetä XALKORI-hoidon aikana. XALKORI voi vahingoittaa imeväistä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen varovainen, kun ajat autoa tai käytät koneita XALKORI-hoidon aikana, koska XALKORI saattaa aiheuttaa näköhäiriöitä, huimausta ja väsymystä.

3. Miten XALKORI-kapseleita otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on yksi 250 mg:n kapseli suun kautta kaksi kertaa päivässä (kokonaisannos 500 mg).
- Ota yksi kapseli aamuisin ja yksi kapseli iltaisin.
- Ota kapselit joka päivä suunnilleen samaan aikaan.
- Voit ottaa kapselit ruoan kanssa tai tyhjään mahaan, mutta vältä kuitenkin aina greippihedelmien syömistä.
- Niele kapselit kokonaisina. Älä murskaa, liuota, äläkä avaa kapseleita.

Lääkäri saattaa tarvittaessa pienentää annoksen 200 mg:aan suun kautta kaksi kertaa päivässä (kokonaisannos 400 mg) ja jos annosta on tarpeen edelleen pienentää, lääkäri saattaa pienentää annoksen vielä 250 mg:aan suun kautta kerran päivässä. Lääkäri saattaa päättää lopettaa hoidon pysyvästi, jos et siedä XALKORI-annosta 250 mg suun kautta kerran päivässä.

Jos otat enemmän XALKORI-kapseleita kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta kapselia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohtat ottaa XALKORI-kapselin

Toimenpiteet unohtettaessa ottaa kapseli riippuvat siitä, miten pian on aika ottaa seuraava annos.

- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on **6 tuntia tai enemmän**, ota unohtunut kapseli heti, kun huomaat sen unohtuneen. Ota seuraava kapseli tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on **alle 6 tuntia**, jätä unohtunut kapseli ottamatta. Ota seuraava kapseli tavanomaiseen aikaan.

Kerro lääkärille unohtuneesta annoksesta seuraavalla vastaanottokäynnillä.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta kapselia samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi kapselin.

Jos oksennat XALKORI-annoksen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat XALKORI-kapselien käytön

On tärkeää ottaa XALKORI-kapseleita joka päivä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Jos et voi ottaa tätä lääkettä siten kuin lääkäri on määrännyt tai et omasta mielestäsi enää tarvitse sitä, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista (ks. myös kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat XALKORI-kapseleita”):

- **Maksan vajaatoiminta**
Kerro lääkärille heti, jos tunnet itsesi tavanomaista väsyneemmäksi, ihosi ja silmänvalkuaisesi muuttuvat keltaisiksi, virtsasi muuttuu tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi), sinulla on pahoinvointia, oksentelua tai ruokahalun heikkenemistä, sinulla on kipua mahan oikealla puolella, sinulla on kutinaa tai sinulle ilmaantuu mustelmia tavanomaista herkemmin. Lääkäri voi määrätä verikokeita maksan toiminnan tarkistamiseksi. Jos näiden verikokeiden tulokset ovat poikkeavia, lääkäri saattaa päättää pienentää annosta tai lopettaa hoidon.
- **Keuhkotulehdus**
Kerro heti lääkärille, jos sinulla on hengitysvaikeuksia, etenkin jos näihin liittyy yskää tai kuumetta.
- **Valkosolujen (myös neutrofilien) määrän väheneminen**
Kerro heti lääkärille, jos sinulla on kuumetta tai infektio. Lääkäri voi määrätä verikokeita. Jos näiden verikokeiden tulokset ovat poikkeavia, lääkäri saattaa päättää pienentää annosta.
- **Pyöräyttävä tunne, pyörtyminen tai epämiellyttävät tuntemukset rintakehässä**
Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita. Oireet voivat viitata sydämen sähköisen toiminnan muutoksiin (jotka voidaan todeta sydänfilmin eli EKG-tutkimuksen avulla) tai sydämen lyöntirytmien poikkeavuuksiin. Lääkäri saattaa määrätä sinut EKG-tutkimukseen tarkistaakseen, ettei sinulla ole sydämen toiminnan häiriöitä XALKORI-hoidon aikana.
- **Osittainen tai täydellinen näönmenetys toisessa silmässä tai molemmissa silmissä**
Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet jonkinasteista näönmenetystä tai muutoksia näkökyvyssä, kuten vaikeuksia nähdä toisella silmällä tai molemmilla silmillä. Lääkäri saattaa keskeyttää XALKORI-hoidon ja lähettää sinut silmälääkärin tutkittavaksi.

XALKORI-kapseleiden muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- Vaikutukset näkökykyyn (valonvälähdysten näkeminen, hämärtynyt näkö ja kahtena näkeminen, jotka ilmaantuvat usein nopeasti XALKORI-hoidon aloittamisen jälkeen).
- Mahavaivat, kuten oksentelu, ripuli ja pahoinvointi.
- Turvotus (liiallinen neste kudoksissa, mistä aiheutuu käsien ja jalkojen turpoamista).
- Ummetus.
- Poikkeavat arvot maksan toimintaa mittaavissa verikokeissa.
- Ruokahalun heikkeneminen.
- Väsymys.
- Heitehuimaus.
- Neuropatia (nivelten tai raajojen tunnottomuus, pistely tai kihelmöinti).
- Makuaistin muutokset.
- Vatsakipu.
- Veren punasolujen määrän väheneminen (anemia).
- Ihottuma.
- Sydämen syketiheyden hidastuminen.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- Ruoansulatusvaivat.
- Kohonnut veren kreatiinipitoisuus (saattaa olla merkinä heikentyneestä munuaisten toiminnasta).
- Alkalinen fosfaasi -entsyymin pitoisuuden nousu veressä (merkinä jonkin elimen toimintahäiriöstä tai vauriosta, erityisesti maksan, haiman, luun, kilpirauhasen tai sappirakon).

- Hypofosfatemia (veren alhainen fosfaattipitoisuus, mikä voi aiheuttaa sekavuutta tai lihasheikkoutta).
- Nesteen täyttämät rakkulat munuaisissa (munuaiskystat).
- Pyörtyminen
- Ruokatorven tulehdus
- Alentunut testosteronin (miehen sukuhormonin) pitoisuus
- Sydämen vajaatoiminta.

Melko harvinaiset hättävaiikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- Mahalaukun tai suolen seinämän puhkeama (perforaatio).

Hättävaiikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävaiikutuksia, kerro niistä lääkäriille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaiikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaiikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaiikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. XALKORI-kapseleiden säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa tai läpipainopakkauksen foliossa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vaurioitunut tai siinä on merkkejä kajoamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä XALKORI sisältää

- XALKORI-kapseleiden vaikuttava aine on krittosiniibi.
XALKORI 200 mg: yksi kapseli sisältää 200 mg krittosiniibia.
XALKORI 250 mg: yksi kapseli sisältää 250 mg krittosiniibia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), magnesiumstearaatti.
Kapselikuori: liivate, titaanidioksidi (E 171) ja punainen rautaoksidi (E 172).
Painoväri: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

XALKORI 200 mg on kova liivatekapseli, jonka kansiosa on vaaleanpunainen ja runko-osa on valkoinen. Kapselin kansiosaan on painettu mustalla painoväriellä ”Pfizer” ja runko-osaan ”CRZ 200”.

XALKORI 250 mg on kova liivatekapseli, jonka kansi- ja runko-osa ovat vaaleanpunaisia. Kapselin kansiosaan on painettu mustalla painoväriellä ”Pfizer” ja runko-osaan ”CRZ 250”.

Valmistetta on saatavana 60 kovan kapselin läpipainopakkauksina ja 60 kovan kapselin muovipurkkeina.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/ België /Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal

Lda

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске 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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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