

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 200 mg kemény kapszula
XALKORI 250 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

XALKORI 200 mg kemény kapszula
200 mg krizotinib kemény kapszulánként.

XALKORI 250 mg kemény kapszula
250 mg krizotinib kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

XALKORI 200 mg kemény kapszula
Fehér, nem átlátszó és rózsaszín nem átlátszó kemény kapszula, „Pfizer” felirattal a kapszula kupakra és „CRZ 200” felirattal a kapszula testre nyomtatva.

XALKORI 250 mg kemény kapszula
Rózsaszín nem átlátszó kemény kapszula, „Pfizer” felirattal a kapszula kupakra és „CRZ 250” felirattal a kapszula testre nyomtatva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A XALKORI monoterápiaként történő alkalmazása a következő esetekben javallott:

- Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél.
- A korábban már kezelt, anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére felnőtteknél.
- A ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A XALKORI-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

ALK és ROS1-vizsgálat

A betegek XALKORI-kezelésre történő kiválasztásához pontos és validált ALK- vagy ROS1-vizsgálat végzése szükséges (a klinikai vizsgálatokban alkalmazott assay-kkel kapcsolatos információkat lásd az 5.1 pontban.)

Az ALK-pozitív vagy a ROS1-pozitív nem kissejtes tüdőcarcinoma státust a krizotinib-kezelés megkezdése előtt meg kell állapítani. Az értékelést olyan laboratóriumoknak kell végezniük, amelyek a felhasznált specifikus technológiára vonatkozóan igazolt szakértelemmel rendelkeznek (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A XALKORI javasolt adagolási rendje naponta kétszer 250 mg (napi 500 mg), folyamatosan szedve.

Ha egy adag kimaradt, azt azonnal be kell venni, amint az a betegnek eszébe jut, kivéve, ha kevesebb, mint 6 óra van még a következő adagig, mert ebben az esetben a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott adagot. A betegnek nem szabad egy időben 2 adagot bevennie a kihagyott adag pótlására.

Dózismódosítás

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján az adagolás abbahagyása és/vagy a dózis csökkentése lehet szükséges. Klinikai vizsgálatokban 1722, krizotinibbel kezelt ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-beteg körében a leggyakrabban előforduló ($\geq 3\%$) mellékhatások, amelyekhez az adagolás abbahagyása kapcsolódott, a neutropenia, a transzaminázok emelkedett szintje, a hányás és a hányinger volt. A leggyakrabban előforduló ($\geq 3\%$) mellékhatások, amelyekhez az adagolás csökkentése kapcsolódott, a transzaminázok emelkedett szintje és a neutropenia volt. Ha a dózis csökkentése szükséges a naponta kétszer 250 mg *per os* krizotinibbel kezelt betegeknél, akkor a krizotinib adagját az alábbiak szerint kell csökkenteni.

- Első dóziscsökkentés: 200 mg *per os* XALKORI naponta kétszer.
- Második dóziscsökkentés: 250 mg *per os* XALKORI naponta egyszer.
- Végleg abba kell hagyni, ha a beteg nem tolerálja a naponta egyszer szedett 250 mg *per os* XALKORI-t.

A dózis haematológiai és nem haematológiai toxicitások miatti csökkentésére vonatkozó ajánlásokat az 1. és a 2. táblázat tartalmazza. A naponta kétszer 250 mg krizotinibnél kisebb dózissal kezelt betegeknél kövesse az 1. és 2. táblázat dóziscsökkentési ajánlásait.

1. táblázat A XALKORI dózisének módosítása – haematológiai toxicitások^{a,b}

CTCAE ^c fokozat	XALKORI kezelés
3. fokozat	≤ 2 . fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd ugyanazzal az adagolási renddel újra kell kezdeni.
4. fokozat	≤ 2 . fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. ^{d,e}

^a Kivéve lymphopenia (hacsak nem jár klinikai eseményekkel, például oportunist fertőzésekkel).

^b Olyan betegeknél, akiknél neutropenia és leukopenia alakul ki, lásd a 4.4 és 4.8 pontot is.

^c A National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) beosztása szerint.

^d Recidíva esetén adását a ≤ 2 . fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd naponta egyszer 250 mg-mal újra kell kezdeni. Újabb, 4. fokozatú recidíva esetén a XALKORI szedését végleg abba kell hagyni.

^e A naponta egyszer 250 mg-mal kezelt betegeknél, illetve akiknél a dózist naponta egyszer 250 mg-ra csökkentették, azt abba kell hagyni a kivizsgálás idejére.

2. táblázat A XALKORI dózisának módosítása – nem haematológiai toxicitások

CTCAE ^a fokozat	XALKORI kezelés
3. vagy 4. fokozatú alanin-aminotranszferáz- (ALT-) vagy aszpartát-aminotranszferáz- (AST-) emelkedés, ≤1. fokozatú összbilirubinszint emelkedéssel	≤1. fokozatúig vagy a kiindulási értékig történő javulásig abba kell hagyni, majd naponta egyszer 250 mg-mal újra kell kezdeni, és naponta kétszer 200 mg-ra kell emelni, ha klinikailag tolerálható. ^{b,c}
2., 3. vagy 4. fokozatú ALT- vagy AST-szint emelkedés, egyidejű 2., 3. vagy 4. fokozatú összbilirubinszint emelkedéssel (cholestasis vagy haemolysis nélkül)	Végleg abba kell hagyni.
Bármilyen fokozatú interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis	ILD/pneumonitis gyanúja esetén abba kell hagyni, és a kezeléssel összefüggőILD/pneumonitis diagnosztizálása esetén végleg abba kell hagyni. ^d
3. fokozatú QTc-megnyúlás	≤1. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, ellenőrizni és szükség esetén korrigálni kell az elektrolitok szintjét, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. ^{b,c}
4. fokozatú QTc-megnyúlás	Végleg abba kell hagyni.
2. vagy 3. fokozatú bradycardia ^{d, e} Tüneteket okozó, lehet súlyos vagy klinikailag jelentős, orvosi beavatkozás szükséges	<p>≤1. fokozatúig történő javulásig vagy legalább 60-as szívfrekvencia eléréséig abba kell hagyni.</p> <p>Értékelni kell az ismert bradycardiát okozó vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazását.</p> <p>Ha azonosítható a tünethez hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, és abbahagyják, vagy módosítják az adagját, ≤1. fokozatúig történő javulás vagy legalább 60-as szívfrekvencia elérése esetén újra kell kezdeni a korábbi adaggal.</p> <p>Ha nem azonosítható a tünethez hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, vagy azt nem hagyják abba, vagy nem módosítják az adagját, ≤1. fokozatúig történő javulás vagy legalább 60-as szívfrekvencia elérése esetén újra kell kezdeni csökkentett adaggal.^c</p>
4. fokozatú bradycardia ^{d,e,f} Életveszélyes következmények, sürgős beavatkozás szükséges	<p>Végleg abba kell hagyni, ha nem azonosítható olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, amely a tünethez hozzájárul.</p> <p>Ha azonosítható a tünethez hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, és abbahagyják, vagy módosítják az adagját, ≤1. fokozatúig történő javulás vagy legalább 60-as szívfrekvencia elérése esetén újra kell kezdeni napi egyszer^c 250 mg-os adaggal, gyakori monitorozás mellett.</p>
4. fokozatú látászavar (látásvesztés)	Abba kell hagyni a súlyos látásvesztés kivizsgálása alatt.

^a A National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) beosztása szerint.

^b Újabb, ≥3. fokozatú recidíva esetén a XALKORI szedését véglegesen abba kell hagyni. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

^c A naponta egyszer 250 mg-mal kezelt betegeknél, illetve akiknél a dózist naponta egyszer 250 mg-ra csökkentették, abba kell azt hagyni a kivizsgálás idejére.

^d Lásd 4.4 és 4.8 pont.

^e A szívfrekvencia 60/percnél alacsonyabb.

^f Recidíva esetén végleg abba kell hagyni.

Májkárosodás

A krizotinibet a máj nagymértékben metabolizálja. A krizotinib-kezelést májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 2. táblázat és 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

A National Cancer Institute (NCI) osztályozása szerint nem szükséges a krizotinib dózismódosítása enyhe mértékben beszűkült májműködésű betegeknél (azoknál, akiknél az AST-érték nagyobb mint a normálérték felső határa és az összbilirubin nem nagyobb mint a normálérték felső határa, vagy az AST és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határa, de nem nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese). Az ajánlott kezdő krizotinib dózis a közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú betegeknél (az AST és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, de nem nagyobb mint a normálérték felső határának 3-szorosa) naponta kétszer 200 mg. Az ajánlott kezdő krizotinib dózis a súlyosan beszűkült májfunkciójú betegeknél (az AST és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határának 3-szorosa) naponta egyszer 250 mg (lásd 5.2 pont). A krizotinib dózisának a Child-Pugh osztályozás szerinti módosítását még nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Vesekárosodás

Az enyhe (kreatinin-clearance ≥ 60 ml/perc és < 90 ml/perc) és közepesen súlyos mértékben (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és < 60 ml/perc) beszűkült veseműködésű betegeknél a kezdő adag módosítása nem javasolt, mert a populációs farmakokinetikai vizsgálatokban az egyensúlyi krizotinib-expozíció klinikailag jelentős eltéréseit nem tapasztalták. Súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) megemelkedhet a krizotinib plazmakoncentrációja. Súlyos, peritoneális dialízist vagy hemodialízist nem igénylő mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a krizotinib kezdő adagját naponta egyszer *per os* 250 mg-ra kell módosítani. A dózis az egyénileg megállapított biztonságosság és tolerabilitás alapján - legkorábban négy hetes kezelés után naponta kétszer 200 mg-ra emelhető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

A kezdő adag módosítása nem szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A krizotinib biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A kapszulákat egészben kell lenyelni, lehetőség szerint vízzel, és nem szabad azokat összetörni, feloldani vagy felnyitni. Bevehetők étellel vagy a nélkül is. A grépfrút vagy a grépfrútlé kerülendő, mivel az növelheti a krizotinib plazmakoncentrációját. A lyukaslevelű orbáncfű kerülendő, mivel az csökkentheti a krizotinib plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ALK és a ROS1 státus értékelése

A betegek ALK vagy ROS1 státusának értékelésekor az álnegatív és az álpozitív eredmények elkerülése érdekében fontos egy megfelelően validált és megbízható módszert választani.

Hepatotoxicitás

Klinikai vizsgálatokban krizotinibbel kezelt betegek esetében beszámoltak gyógyszer indukálta hepatotoxicitásról (köztük halálos kimenetelű esetekről is) (lásd 4.8 pont). A májfunkciós vizsgálatokat, köztük az ALT-, AST- és az összbilirubinszintet a kezelés első 2 hónapjában hetente, ezután havonta egyszer, valamint ahogy az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell, és 2., 3. vagy 4. fokozatú emelkedés esetén a vizsgálat gyakoribb ismétlése szükséges. Azokat a betegeket illetően, akiknél transzaminázemelkedés alakul ki, lásd a 4.2 pontot.

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

A krizotinibbel kezelt betegek körében súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű interstitialis tüdőbetegség (ILD), illetve pneumonitis fordulhat elő. Azokat a betegeket, akiknél ILD-re/pneumonitisre utaló pulmonalis tünetek fordulnak elő, ellenőrizni kell. ILD/pneumonitis gyanúja esetén a krizotinib-kezelést abba kell hagyni. A gyógyszer indukálta ILD/pneumonitis lehetőségét mérlegelni kell az ILD-hez hasonló állapotok differenciáldiagnosztikájában; ilyen állapotok a pneumonitis, az irradiációs pneumonitis, a túlérzékenységi pneumonitis, az interstitialis pneumonitis, a tüdőfibrosis, az acut respiratoricus distress syndroma (ARDS), az alveolitis, a tüdőinfiltratio, a pneumonia, a tüdőödéma, a chronikus obstructiv pulmonalis betegség (COPD), a pleuralis folyadékgyülem, az aspirációs pneumonmia, a bronchitis, az obliteratív bronchiolitis és a bronchiectasia. Az ILD/pneumonitis egyéb potenciális okait ki kell zárni, és azoknál a betegeknél, akiknél a kezeléssel összefüggő ILD-t/pneumonitist diagnosztizálnak, a krizotinib adását végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A QT-távolság megnyúlása

Klinikai vizsgálatokban a krizotinib-kezelésben részesült betegek körében QTc-megnyúlást figyeltek meg (lásd 4.8 és 5.2 pont), ami ventricularis tachyarrhythmiákat (pl. *torsades de pointes*-t) vagy hirtelen halált okozhat. A kezelés elkezdése előtt a krizotinib előnyeit és potenciális kockázatait mérlegelni kell olyan betegek esetében, akik már meglévő bradycardiában szenvednek, akiknek az anamnesisében QTc-megnyúlás szerepel vagy arra hajlamosak, akik antiarrhythmiás szert vagy olyan gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-szakaszt, valamint akik releváns, már meglévő szívbetegségben és/vagy elektrolitzavarokban szenvednek. A krizotinibet óvatosan kell adni az ilyen betegeknél, és az EKG, az elektrolitok és a vesefunkció rendszeres ellenőrzése szükséges. A krizotinib alkalmazása esetén az első adag beadása előtti lehető legközelebb eső időpontban EKG-t kell készíteni, és meg kell határozni az elektrolitok (például kalcium, magnézium, kálium) szintjét, és javasolt az EKG és az elektrolitok időszakos ellenőrzése, főként a kezelés kezdetén, hányás, hasmenés, dehidráció vagy károsodott vesefunkció esetén. Szükség esetén korrigálni kell az elektrolitokat. Ha a QTc legalább 60 msec-mal hosszabb a kiindulási értéknél, de a QTc < 500 msec, a krizotinib-kezelést abba kell hagyni, és kardiológus véleményét kell kérni. Ha a QTc 500 msec értékre vagy a fölé emelkedik, azonnal kérni kell egy kardiológus véleményét. Azokat a betegeket illetően, akiknél QTc-megnyúlás alakul ki, lásd a 4.2, 4.8 és 5.2 pontot.

Bradycardia

A klinikai vizsgálatokban a krizotinibbel kezelt betegek 13%-ánál számoltak be bármilyen okból fellépő bradycardiáról. A krizotinibbel kezelt betegek körében előfordulhat tüneteket (például syncope, szédülés, hypotensio) okozó bradycardia. Előfordul, hogy a krizotinib teljes szívfrekvencia-csökkentő hatása csak több héttel a kezelés kezdete után alakul ki. A tüneteket okozó bradycardia fokozott kockázata miatt lehetőség szerint kerülni kell a krizotinib és más, bradycardiát okozó szerek együttes alkalmazását [ilyenek a béta-blokkolók, a nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlók (pl. a verapamil és a diltiazem), a klonidin és a digoxin]. Rendszeresen ellenőrizni kell a szívfrekvenciát és a vérnyomást. Tünetmentes bradycardia esetén nem szükséges a dózis módosítani. Azoknak a betegeknél a kezeléséről, akiknél tüneteket okozó bradycardia alakul ki, lásd a „Dózmódosítás” és a „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” című részeket (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Szívelégtelenség

A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni surveillance során a mellékhatások között súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű szívelégtelenségről számoltak be (lásd 4.8 pont).

A krizotinibbel kezelt betegeknél – függetlenül attól, hogy van-e már fennálló szívbetegségük vagy sem – monitorozni kell a szívelégtelenség okozta panaszokat és tüneteket (nehézlégzés, oedema, gyors testtömeg-növekedés folyadék-retentio miatt). Ha ilyen tünetek figyelhetők meg, az adagolás megszakítását, az adag csökkentését vagy a kezelés felfüggesztését kell mérlegelni.

Neutropenia és leukopenia

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-betegek körében a krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran (12%) számoltak be 3. vagy 4. fokozatú neutropeniáról. Gyakran (3%) számoltak be 3. vagy 4. fokozatú leukopeniáról (lásd 4.8 pont). A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek kevesebb mint 0,5%-ában tapasztaltak lázas neutropeniát. A kvalitatív fehérvérsejtszám vizsgálatát is magába foglaló teljes vérkép ellenőrzése szükséges a klinikai javallat szerint; a vizsgálatokat gyakrabban kell ismételni, ha 3. vagy 4. fokozatú eltéréseket észlelnek, vagy ha láz vagy fertőzés alakul ki (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis perforatio

A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során gastrointestinalis perforatio eseteiről számoltak be. A krizotinib forgalomba hozatalát követő alkalmazása során fatális kimenetelű gastrointestinalis perforatio eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont).

A krizotinibet óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél fennáll a gastrointestinalis perforatio kockázata (pl. diverticulitis a kórtörténetben, gastrointestinalis traktust érintő áttét, gastrointestinalis perforatio ismert kockázatával járó gyógyszerek egyidejű alkalmazása).

A krizotinib alkalmazását abba kell hagyni, ha a betegnél gastrointestinalis perforatio alakul ki. A betegeket tájékoztatni kell a gastrointestinalis perforatio első jeleiről, és utasítani kell őket, hogy ezek fellépése esetén gyorsan forduljanak orvoshoz.

Vesére gyakorolt hatások

A vér kreatininszintjének emelkedését és a kreatinin-clearance csökkenését figyelték meg a krizotinib klinikai vizsgálataiban részt vevő betegeknél. A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalát követően veseelégtelenséget és akut veseelégtelenséget jelentettek a krizotinibbel kezelt betegeknél. Megfigyeltek halálos kimenetelű, hemodialízist igénylő, valamint 4. fokozatú hyperkalaemiás eseteket is. Javallott a betegek veseműködésének monitorozása a vizsgálat megkezdésekor és a krizotinib-kezelés közben is, különösen azoknál, akik ismert kockázati tényezőkkel rendelkeznek, valamint akik kórtörténetében károsodott veseműködés szerepel (lásd 4.8 pont).

Károsodott veseműködés

Ha a beteg veseműködése súlyosan, peritoneális dialízist vagy hemodialízist nem igénylő mértékben károsodott, a krizotinib adagját módosítani kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Látásra gyakorolt hatások

A krizotinib klinikai vizsgálataiban az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (N = 1722) 4 esetben (0,2%) jelentettek 4. fokozatú látótérkiesést látásvesztéssel. A látásvesztés lehetséges kiváltó okának látóideg-sorvadást és látóideg-rendellenességet jelentettek.

Azoknál a betegeknél, akiknél újonnan alakult ki súlyos látásvesztés (a legjobb korrigált látásélesség kevesebb mint 6/60 az egyik vagy mindkét szemén), a krizotinib-kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont). El kell végezni a legjobb korrigált látásélességből, retinafényképezésből, látótérvizsgálatból, optikai koherencia tomográfiából (OCT) és egyéb, alkalmas vizsgálatokból álló szemészeti vizsgálatot minden újonnan kialakuló súlyos látásvesztés esetén. Nem áll rendelkezésre elegendő információ a krizotinib-kezelés újrakezdése esetén fennálló kockázatok jellemzéséhez súlyos látásvesztésben szenvedő betegeknél. A krizotinib-kezelés újrakezdésének eldöntéséhez mérlegelni kell a betegnél várható előnyöket.

Szemészeti vizsgálat elvégzése javasolt, ha a látászavar tartós vagy a súlyossága fokozódik (lásd 4.8 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

A krizotinib erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy erős és közepesen erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A krizotinib szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Kerülni kell a krizotinib alkalmazását más, bradycardiát okozó szerekkel, a QT-távolság megnyúlását okozó gyógyszerekkel és/vagy antiarrhythmias szerekkel kombinációban (lásd a 4.4 pontban „A QT-távolság megnyúlása”, a „Bradycardia” című részeket, és a 4.5 pontot).

Gyógyszer-étel kölcsönhatások

A krizotinib-kezelés alatt a grapefrút és a grépfrútlé fogyasztását kerülni kell (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Nem adenocarcinoma szövettani eredmény

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az ALK-pozitív és a ROS1-pozitív, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan betegeknél, akiknek a szövettani eredménye nem adenocarcinoma volt, beleértve a laphám sejtes carcinomát is (SCC) (lásd 5.1 pont).

Diétás nárium

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 200 mg vagy 250 mg kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a krizotinib plazmakoncentrációját

A krizotinib erős CYP3A4-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása várhatóan növeli a krizotinib plazmakoncentrációját. Egyetlen, *per os* adott 150 mg-os krizotinib adagnak az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol (naponta kétszer 200 mg) jelenlétében történő együttes alkalmazása a krizotinib szisztémás expozíciójának emelkedését eredményezte, a krizotinib plazmakoncentrációjának görbe alatti területe az idő függvényében, nulla időponttól végtelenig (AUC_{inf}) értéke kb. a 3,2-szerese, és a megfigyelt maximális plazmakoncentráció (C_{max}) értéke kb. az 1,4-szerese volt annak, ami az önmagában adott krizotinib mellett volt észlelhető.

A krizotinib ismételt dózisainak (250 mg naponta egyszer) és az itrakonazol ismételt dózisainak (200 mg naponta egyszer) – ami erős CYP3A4-inhibitor – egyidejű alkalmazása a krizotinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{tau} -értékének kb. 1,6-szerese, a C_{max} -értékének kb. 1,3-szerese emelkedését eredményezte ahhoz képest, ami az önmagában adott krizotinib mellett volt észlelhető.

Ezért az erős CYP3A-inhibitorok (a teljesség igénye nélkül az atazanavir, ritonavir, kobicisztát, itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin és eritromicin) egyidejű alkalmazását kerülni kell. Hacsak nem haladják meg a várható előnyök a kockázatokat a betegnél, ebben az esetben a betegnél szorosan monitorozni kell a krizotinib okozta nemkívánatos eseményeket (lásd 4.4 pont).

Fiziológiás farmakokinetikai szimulációk a közepesen erős CYP3A inhibitorokkal, mint a diltiazemmel vagy verapamillal történő kezelést követően a krizotinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-értékének 17%-os növekedését prognosztizálták. Így a krizotinib közepesen erős CYP3A inhibitorokkal való egyidejű alkalmazásakor fokozott elővigyázatosság szükséges.

A grépfrút és grépfrútlé is növelheti a krizotinib plazmakoncentrációját, ezért ezeket kerülni kell (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a krizotinib plazmakoncentrációját

Ismételt dózisu krizotinibnek (250 mg naponta kétszer) ismételt dózisu rifampicinnel (600 mg naponta egyszer) - ami erős CYP3A4-induktor- , történő együttes alkalmazása a krizotinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{tau}-értékének 84%-os és C_{max}-értékének 79%-os csökkenését eredményezte ahhoz képest, amikor a krizotinibet önmagában adták. Az erős CYP3A-induktorok, többek közt a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin és a lyukaslevelű orbáncfű, de nem kizárólag ezek, egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.2 pont).

A közepesen erős induktorok, ideértve, de nem korlátozva az efavirenzre vagy rifabutinra, hatását nem állapították meg teljes mértékben, ezért ezek krizotinibbel való kombinációját kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Együttes alkalmazás a gyomor pH-ját növelő gyógyszerekkel

A krizotinib vízdékonysága pH-függő. Alacsony (savas) pH esetén nagyobb az oldékonysága. Öt napon keresztül napi 1 x 40 mg ezomeprazollal végzett kezelést követő egyszeri 250 mg krizotinib adag alkalmazása esetén körülbelül 10%-kal csökkent a teljes krizotinib-expozíció (AUC_{inf}), és a csúcsexpozíció nem változott (C_{max}). A teljes expozíció változása klinikailag nem volt jelentős. Ezért a krizotinib és a gyomor pH-ját növelő hatóanyagok (például a protonpumpagátlók, a H2-blokkolók és az antacidok) egyidejű alkalmazása esetén nem szükséges a kezdő adag módosítása.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja a krizotinib

A krizotinib rákos betegeknek történő, 28 napig folytatott, napi kétszeri 250 mg-os adagolása után a *per os* adott midazolám AUC_{inf}-értéke 3,7-szerese volt annak, mint ami az önmagában adott midazolám esetén észlelhető, ami arra utal, hogy a krizotinib egy közepesen erős CYP3A-inhibitor. Ezért a krizotinib és a szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátok, többek között az alfentanil, ciszaprid, ciklosporin, ergot-származékok, fentanil, pimozyd, kinidin, szirolimusz és takrolimusz, de nem kizárólag ezek, egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont). Ha a kombináció alkalmazása szükséges, akkor szoros klinikai monitorozást kell végezni.

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a krizotinib egy CYP2B6-inhibitor. Ezért lehetséges, hogy a krizotinib növeli az egyidejűleg adott, a CYP2B6 által metabolizált gyógyszerek (például bupropion, efavirenz) plazmakoncentrációját.

Humán hepatocytákon végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a krizotinib indukálhatja a pregnán X-receptor (PXR) és a konstitutív androsztánreceptor (CAR) által szabályozott enzimeket (pl. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). *In vivo* azonban nem figyeltek meg indukciót, amikor a krizotinibet a CYP3A4 szonda-szubsztrát midazolámmal egyidejűleg alkalmazták. Elővigyázatosság szükséges, ha a krizotinibet olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyeket főként ezek az enzimek metabolizálnak. Megjegyzendő, hogy az egyidejűleg alkalmazott orális fogamzásgátlók hatékonysága csökkenhet.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a krizotinib az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT)1A1 és az UGT2B7 enzimek gyenge inhibitora. Ezért a krizotinib növelheti az egyidejűleg

adott, legfőképpen az UGT1A1 (pl. raltegravir, irinotekán) vagy az UGT2B7 enzimek (morfin, naloxon) által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján a krizotinib várhatóan gátolja az intestinális P-gp-t. Ezért a krizotinib olyan gyógyszerekkel történő adása, amelyek P-gp-szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin, pravasztatin), növelheti azok terápiás hatását és mellékhatásait. Szoros klinikai felügyelet javasolt, ha a krizotinibet ezekkel a gyógyszerekkel adják együtt.

A krizotinib *in vitro* OCT1- és OCT2-inhibitor. Ezért a krizotinib növelheti az egyidejűleg adott, az OCT1 vagy az OCT2 szubsztrátját képező gyógyszerek (például metformin, prokainamid) plazmakoncentrációját.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A klinikai vizsgálatokban a krizotinib mellett a QT-távolság megnyúlását figyelték meg. Ezért a krizotinib egyidejű alkalmazását olyan gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek *torsades de pointes*-t indukálnak (pl. Ia osztályba tartozó szerek [kinidin, dizopiramid] vagy III osztályba tartozó szerek [pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid], metadon, ciszaprid, moxifloxacin, antipszichotikumok, stb.), gondosan mérlegelni kell. Az ilyen gyógyszerekkel történő kombinációk esetén a QT-távolságot ellenőrizni kell (lásd 4.2. és 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt bradycardiáról számoltak be. Ezért a túlzott bradycardia kockázata miatt a krizotinibet óvatosan kell alkalmazni, ha más, bradycardizáló szerrel adják egyidőben (pl. nem-dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók, mint például a verapamil és a diltiazem, béta-blokkolók, klonidin, guanfacin, digoxin, meflokvín, antikolinészterázok, pilokarpin) (lásd 4.2. és 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes nőknek azt kell javasolni, hogy kerüljék a teherbe esést, amíg XALKORI-t kapnak.

A kezelés alatt és a kezelés befejezése után még legalább 90 napig megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A XALKORI magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Nincsenek a krizotinibet alkalmazó terhes nőkkel kapcsolatos adatok. A gyógyszer alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha az anya klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést. A terhes nőt vagy a krizotinib alkalmazása alatt teherbe eső betegeket, vagy a terhes nők kezelt férfitársát tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a krizotinib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A magzat lehetséges károsodása miatt az anyáknak azt kell javasolni, hogy kerüljék a szoptatást, amíg XALKORI-t kapnak (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A nem klinikai biztonságossági eredmények alapján a XALKORI-kezelés csökkentheti a férfi és a női fertilitást (lásd 5.3 pont). A kezelés előtt a férfiaknak és a nőknek is tanácsot kell kérniük a fertilitás megőrzésére vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművek vezetésekör vagy gépek kezelésekor elővigyázatosság szükséges, mivel a XALKORI szedése alatt a betegek tüneteket (például syncope, szédülés, hypotensio) okozó bradycardiát, látászavart, szédülést vagy fáradtságot észlelhetnek (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alább leírt adatok a XALKORI-expozíciót tükrözik összesen 1722 betegnél, közülük 1669, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő olyan betegnél, akik 2 randomizált, fázis III. vizsgálatban (1007-es és 1014-es számú vizsgálat), valamint 2, egykaros klinikai vizsgálatban (1001-es és 1005-ös vizsgálat) vettek részt, illetve 53, ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő olyan betegnél, akik az 1001-es számú egykaros klinikai vizsgálatban vettek részt (lásd 5.1 pont). Ezek a betegek napi kétszeri 250 mg-os *per os* kezdő dózist kaptak folyamatosan. Az 1014-es vizsgálatban a vizsgálati szerrel való kezelés medián időtartama 47 hét volt a krizotinib-karon lévő betegeknél (n = 171); a kezelés medián időtartama 23 hét volt azoknál a betegeknél, akik a kemoterápiás karról léptek át a krizotinib-kezelésre (n = 109). Az 1007-es számú vizsgálatban a vizsgálati szerrel való kezelés medián időtartama 48 hét volt a krizotinib-karon (n = 172). Az 1001-es vizsgálatban (n = 154) az ALK-pozitív NSCLC-betegek kezelésének medián időtartama 57 hét, az 1005-ös vizsgálatban (n = 1063) pedig 45 hét volt. Az 1001-es vizsgálatban (n = 53) a ROS1-pozitív NSCLC-betegek kezelésének medián időtartama 101 hét volt.

Az 1722, ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél a legsúlyosabb mellékhatások a hepatotoxicitás, az ILD/pneumonitis, a neutropenia és a QT-szakasz megnyúlása voltak (lásd 4.4 pont). Az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 25\%$) a látászavar, a hányinger, a hasmenés, a hányás, az oedema, a székrekedés, a transzaminázszintek emelkedése, a fáradtság, a csökkent étvágy, a szédülés és a neuropathia voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat bemutatja a 2 randomizált, fázis III. vizsgálatban (az 1007-es és az 1014-es számú vizsgálatban) és a 2 egykaros klinikai vizsgálatban (az 1001-es és az 1005-ös számú vizsgálatban) krizotinibbel kezelt 1722, ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteg esetében jelentett mellékhatásokat (lásd 5.1 pont).

A gyógyszer adagolásának abbahagyását indokoló leggyakoribb ($\geq 3\%$, bármilyen okból fellépő előfordulás gyakorisága) mellékhatások a neutropenia (11%), a transzaminázszintek emelkedése (7%), a hányás (5%) és a hányinger (4%) voltak. A gyógyszer adagjának csökkentését indokoló leggyakoribb ($\geq 3\%$, bármilyen okból fellépő előfordulás gyakorisága) mellékhatások a transzaminázszintek emelkedése (4%) és a neutropenia (3%) voltak.

A kezelés végleges abbahagyásához vezető, bármilyen okból fellépő mellékhatások 302 betegnél (18%) fordultak elő, amelyek közül a leggyakoribb ($\geq 1\%$) az intersticiális tüdőbetegség (1%) és a transzaminázok emelkedése (1%) volt.

A 3. táblázatban található mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a

rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat A krizotinib klinikai vizsgálataiban jelentett mellékhatások (n = 1722)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia ^a (22%), anaemia ^b (15%), leukopenia ^c (15)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy (30%)	Hypophosphataemia (6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Neuropathia ^d (25%), ízérzés zavara (21%)		
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Látászavar ^e (63%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szédülés ^f (26%), bradycardia ^g (13%)	Szívelégtelenség ^h (1%) Az EKG-n a QT-szakasz megnyúlása (4%), ^g syncope (3%)	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Interstitialis tüdőbetegség ⁱ (3%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás (51%), hasmenés (54%), hányinger (57%), székrekedés (43%), hasi fájdalom ^j (21%)	Oesophagitis ^k (2%) Dyspepsia (8%)	Gastrointestinalis perforatio ^l (<1%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	A transzaminázok szintjének emelkedése ^m (32%)	Az alkalikus foszfatáz vérszintjének emelkedése (7%)	Májelégtelenség (<1%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés (13%)		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vesecysta ⁿ (3%), a vér kreatininszintjének emelkedése ^o (8%)	Akut veseelégtelenség (<1%), veseelégtelenség (<1%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Oedema ^p (47%), fáradtság (30%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent tesztoszteronszint a vérben ^q (2%)	

Az azonos orvosi fogalmat vagy állapotot jelentő fogalmak egy csoportba lettek besorolva, és egyetlen gyógyszer mellékhatásként lettek bejelentve a 3. táblázatban. Az adatok lezárásáig a vizsgálatban ténylegesen jelentett fogalmak, amelyek beleszámítanak az adott gyógyszer mellékhatásba, zárójelben kerültek feltüntetésre az alábbiakban.

^a Neutropenia (lázás neutropenia, neutropenia, csökkent neutrophilszám)

^b Anaemia (anaemia, csökkent haemoglobinszint, hypochrom anaemia)

^c Leukopenia (leukopenia, csökkent fehérvérsejt szám)

^d Neuropathia (égés érzés, dysaesthesia, hangyamaszás érzés, járászavar, hyperaesthesia, hypaesthesia, hypotonia, motoros dysfunctio, izom atrophia, izomgyengeség, neuralgia, neuritis, perifériás neuropathia, neurotoxicitas, paraesthesia, perifériás motoros neuropathia, perifériás sensomotoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, nervus peroneus paresis, polyneuropathia, sensoros zavar, a bőr égő érzése)

^e Látászavar (kettős látás, gyűrűk látása a fényforrások körül, fénykerülés, photopsia, homályos látás, csökkent látásélesség, látási fényesség, látáskárosodás, vizuális perseveratio, üvegtesti homályok)

- ^f Szédülés (egyensúlyzavar, szédülés, posturalis szédülés, praesyncope)^gBradycardia (bradycardia, szívfrekvencia csökkent, sinus bradycardia)
- ^h Szívelégtelenség (szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, csökkent ejekciós frakció, bal kamra elégtelenség, tüdőoedema). Klinikai vizsgálatokban (n=1722) a krizotinibbel kezelt betegek közül 19 betegnél (1,1%) lépett fel bármely fokú szívelégtelenség, 8 betegnél (0,5%)
- ⁱ Interstitialis tüdőbetegség (acut respiratoricus distress syndrome, alveolitis, interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis)
- ^j Hasi fájdalom (hasi diszkomfort, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, felhasi fájdalom, hasi nyomásérzékenység)
- ^k Oesophagitis (oesophagitis, oesophagealis fekély)
- ^l Gastrointestinalis perforatio (gastrointestinalis perforatio, intestinalis perforatio, vastagbél-perforatio)
- ^m A transzaminázok szintjének emelkedése (alanin-aminotranszferáz emelkedett, aszpartát-aminotranszferáz emelkedett, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz, emelkedett májenzimszint, kóros májfunkció, májfunkciós vizsgálat kóros, transzaminázok emelkedése)
- ⁿ Vesecysta (vesetályog, vesecysta, vesecysta vérzés, vesecysta fertőzés)
- ^o A vér kreatininszintjének emelkedése (a vér kreatininszintjének emelkedése, a vese kreatinin-clearance-ének csökkenése).
- ^p Oedema (arcoedema, generalizált oedema, helyi duzzanat, lokalizált oedema, oedema, perifériás oedema, periorbitalis oedema)
- ^q Csökkent tesztoszteronszint a vérben (csökkent tesztoszteronszint a vérben, hypogonadismus, másodlagos hypogonadismus)

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hepatotoxicitás

Halálos kimenetelű, gyógyszer indukálta hepatotoxicitás a klinikai vizsgálatokban krizotinibbel kezelt 1722 beteg 0,1%-ánál fordult elő. A krizotinibbel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál az ALT-szint és/vagy AST-szint normálértéke felső határának 3-szorosára vagy a fölé és az összbilirubinszint normálértéke felső határának 2-szeresére vagy a fölé történő egyidejű emelkedését figyelték meg, az alkalikus foszfatázszt jelentős emelkedése nélkül ($\leq 2 \times$ normálérték felső határa).

3. vagy 4. fokozatú ALT-, illetve AST-emelkedést a betegek közül 187 esetben (11%), illetve 95 esetben (6%) figyeltek meg. Tizenhét beteg (1%) esetében kellett a kezelést végleg leállítani az emelkedett transzaminázok miatt, ami arra utal, hogy ezek az események általában kezelhetők a dózis módosításával a 2. táblázatban leírtak szerint (lásd 4.2 pont). Az 1014-es számú, randomizált, fázis III. vizsgálatban 3. vagy 4. fokozatú ALT-, illetve AST-emelkedést a krizotinibbel kezelt betegek 15%-ánál, illetve 8%-ánál figyeltek meg, szemben a kemoterápiát kapó betegek körében megfigyelt 2%-os, illetve 1%-os aránnyal. Az 1007-es számú, randomizált, fázis III. vizsgálatban 3. vagy 4. fokozatú ALT-, illetve AST-emelkedést a krizotinibbel kezelt betegek 18%-ánál, illetve 9%-ánál, míg a kemoterápiát kapó betegek 5%-ánál, illetve <1%-ánál figyeltek meg.

A transzaminázok emelkedése rendszerint a kezelés első 2 hónapjában fordult elő. Az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-betegek körében krizotinibbel végzett vizsgálatokban az 1. vagy 2. fokozatú transzamináz-emelkedés kezdetéig eltelt idő medián értéke 23 nap volt. A 3. vagy 4. fokozatú transzamináz-emelkedés kezdetéig eltelt idő medián értéke 43 nap volt.

A 3. és 4. fokozatú transzamináz-emelkedések általában az adagolás abbahagyásával reverzibilisek voltak. ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-betegek körében krizotinibbel végzett vizsgálatokban (n = 1722) a transzaminázszintek emelkedése miatt dóziscsökkentés történt 76 betegnél (4%). Tizenhét betegnél (1%) a kezelés végleges abbahagyására volt szükség.

A betegeknél ellenőrizni kell a hepatotoxicitást, és a 4.2 és a 4.4 pontban leírt javaslatoknak megfelelően kell őket kezelni.

Gastrointestinalis hatások

A leggyakrabban jelentett, bármilyen okból fellépő gastrointestinalis esemény a hányinger (57%), hasmenés (54%), hányás (51%) és székrekedés (43%) volt. A legtöbb eset súlyossága enyhe vagy közepesen súlyos volt. A hányinger és a hányás kezdetéig eltelt idő medián értéke 3 nap volt, és 3 hét kezelés után csökkent ezen események gyakorisága. A szupportív kezelés részeként hányáscsillapító gyógyszereket kell alkalmazni. A hasmenés kezdetéig eltelt idő medián értéke 13 nap volt, és a

székrekedés kezdetéig eltelt idő medián értéke 17 nap volt. A hasmenés, illetve a székrekedés szupportív kezelésekként a szokásos hasmenés elleni, illetve hashajtó gyógyszereket kell alkalmazni.

A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során gastrointestinalis perforatios eseményekről számoltak be. A krizotinib forgalomba hozatal utáni alkalmazása során jelentések érkeztek gastrointestinalis perforatio fatális kimenetelű eseteiről (lásd 4.4 pont).

A QT-szakasz megnyúlása

Az ALK-pozitív vagy a ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegek körében végzett vizsgálatokban legalább 500 msec-os QTcF-et (a Fridericia-módszer szerint korrigált QT) 1619 olyan beteg közül, akiknél legalább 1 EKG-vizsgálatot végeztek a vizsgálat megkezdése után, 34 esetben (2,1%) jelentettek, és a QTcF-nek a kiindulási értékhez képest ≥ 60 msec növekedését 1585 olyan beteg közül, akiknél a vizsgálat megkezdésekor végeztek EKG-vizsgálatot, majd legalább 1 EKG-vizsgálatot végeztek a vizsgálat megkezdése után, 79 esetben (5,0%) jelentették. A bármilyen okból fellépő 3. vagy 4. fokozatú QT-megnyúlást 1722 beteg közül 27 esetben (1,6%) jelentettek (lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Vak módszert alkalmazó, manuális EKG-vizsgálatokkal végzett, egykaros EKG-alvizsgálatban (lásd 5.2 pont) 11 beteg (21%) esetében a QTcF értéke a kiindulási értékhez képest ≥ 30 msec – < 60 msec értékkel nőtt, és 1 betegnél (2%) a QTcF értéke a kiindulási értékhez képest ≥ 60 msec értékkel nőtt. Nem volt olyan beteg, akinél a QTcF maximális értéke ≥ 480 msec. A központi tendenciaanalízis azt mutatta, hogy a QTcF legnagyobb átlagos változása a kiindulási értékhez képest 12,3 msec volt (legkisebb négyzetek [LS] középértéke a varianciaanalízisből [ANOVA]), és a 2. ciklus 1. napján, 6 órával az adagolás után fordult elő. A QTcF kiindulási értékhez viszonyított LS átlagos változásához tartozó 90%-os konfidencia intervallum összes felső korlátja a 2. ciklus 1 napjának összes időpontjában kisebb volt, mint 20 msec.

A QT-megnyúlás arrhythmiai kialakulását eredményezheti, és a hirtelen halál egyik kockázati tényezője. QT-megnyúlás klinikai manifesztációja lehet a bradycardia, szédülés és syncope. Elektrolitzavarok, dehidráció és bradycardia tovább növelhetik a QTc-megnyúlás kockázatát, és ezért EKG és az elektrolitszintek időszakos ellenőrzése ajánlott azoknál a betegeknél, akiknél GI toxicitás lépett fel (lásd 4.4 pont).

Bradycardia

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegek körében krizotinibbel végzett vizsgálatokban bármilyen okból fellépő bradycardiát a krizotinibbel kezelt 1722 beteg közül 219 beteg (13%) tapasztalt. A legtöbb esemény enyhe súlyosságú volt. 1666 olyan betegből, akiknél a vizsgálat megkezdése után legalább egyszer elvégezték az élettani paraméterek vizsgálatát, összesen 259 (16%) betegnek a szívfrekvenciája volt < 50 /perc.

Alaposan meg kell fontolni az esetleg bradycardiára hajlamosító gyógyszerek egyidejű alkalmazását. A tüneteket okozó bradycardiában szenvedő betegeket a „Dózismódosítás” és a „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” részekben javasolt módon kell kezelni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

Súlyos, életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis fordulhat elő a krizotinibbel kezelt betegeknél. ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-betegek körében végzett vizsgálatokban (n = 1722) 50 beteg (3%) szenvedett valamilyen fokozatú, bármely okból bekövetkezett ILD-ben, ebből 18 beteg (1%) szenvedett 3. vagy 4. fokozatú ILD-ben, és 8 betegnél ($< 1\%$) halálos kimenetelű volt. A független felülvizsgáló bizottság (IRC) értékelése szerint az ALK-pozitív NSCLC-betegek (n = 1669) közül 20 (1,2%) betegnél volt ILD/tüdőgyulladás, köztük 10 ($< 1\%$) halálos kimenetelű volt. Ezek az esetek általában a kezelés megkezdése utáni 3 hónapon belül fordultak elő. Az ILD/pneumonitis jelenlétére utaló tüneteket mutató betegeket rendszeresen ellenőrizni kell. Ki kell zárni az ILD/pneumonitis többi lehetséges okát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Látásra gyakorolt hatások

A krizotinibbel ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegek (n = 1722) körében végzett klinikai vizsgálatokban 4 esetben (0,2%) jelentettek 4. fokozatú látótérkiesést látásvesztéssel. A látásvesztés lehetséges kiváltó okának látóideg-sorvadást és látóideg-rendellenességet jelentettek (lásd 4.4 pont).

Bármilyen okból fennálló, bármilyen súlyosságú látászavart, leggyakrabban látáskárosodást, photopsziát, homályos látást és úszó üvegtesti homályokat a krizotinibbel kezelt 1722 beteg közül 1084 (63%) tapasztalt. Az 1084, látászavart tapasztalt beteg 95%-ánál az események enyhe súlyosságúak voltak. Hét (0,4%) betegnél kellett átmenetileg megszakítani a kezelést, és 2 (0,1%) beteg esetében csökkentették a dózist látászavarral összefüggésben. A krizotinibbel kezelt 1722 beteg között nem volt olyan, akinél látászavar miatt véglegesen abba kellett volna hagyni a kezelést.

Az 1007-es és 1014-es számú vizsgálatban a Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK, szemészeti tünetek felmérésére szolgáló kérdőív) adatai alapján a krizotinibbel kezelt betegek körében nagyobb volt a látászavarok incidenciája a kemoterápiával kezelt betegekhez képest. A látászavarok általában már a gyógyszer alkalmazásának első hetén jelentkeztek. Az 1007-es és 1014-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban a krizotinib-kar tagjainak többsége (> 50%) beszámolt látászavarról; ez hetente 4-7 napon jelentkezett, legfeljebb 1 percig tartott, és nem vagy csak enyhén befolyásolta a napi tevékenységeket (0 és 3 közötti pontszám a maximum 10 pontból) a VSAQ-ALK kérdőívben rögzített adatok szerint.

Szemészeti alvizsgálatot folytattak le specifikus szemészeti vizsgálatokat végezve meghatározott időpontokban 54 olyan NSCLC-beteg részvételével, akik naponta kétszer 250 mg krizotinibet kaptak. Az 54 beteg közül harmincnyolcan (70,4%) tapasztaltak a „Szembetegségek és szemészeti tünetek” szervrendszeri besorolásba tartozó, a kezeléskor jelentkező, bármilyen okból kialakult nemkívánatos eseményt, és közülük 30 betegen végeztek szemészeti vizsgálatokat. A 30 beteg közül 14 (36,8%) esetében jelentettek valamilyen szemészeti rendellenességet, 16 beteg (42,1%) esetében pedig negatív volt a szemészeti lelet. A leggyakoribb leletek a réslámpás biomikroszkópiához (21,1%), a szemfenékvizsgálathoz (15,8%) és a látásélességhez (13,2%) tartoztak. Számos beteg esetében olyan korábban is fennálló szemészeti rendellenességeket, illetve egyidejűleg fennálló egészségi állapotokat észleltek, amelyek hozzájárulhattak a szemészeti eseményekhez, és nem találtak meggyőző bizonyítékot a krizotinibbel fennálló oksági kapcsolatra. A csarnokvízsejtszámra és az elülső csarnoki csarnokvíz zavarosságára (flare) vonatkozó vizsgálatokkal kapcsolatban nem volt lelet. A krizotinibbel kapcsolatos látászavarok egyike sem függött össze a legjobb korrigált látásélességben, az üvegtestben, a retinában vagy a látóidegben bekövetkezett elváltozásokkal.

Azoknál a betegeknél, akiknél újonnan alakult ki a 4. fokozatú látásvesztés, a krizotinib-kezelést le kell állítani, és szemészeti vizsgálatot kell végezni. Szemészeti vizsgálat elvégzése javasolt, ha a látászavar tartós vagy a súlyossága fokozódik (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Idegrendszeri hatások

A 3. táblázatban definiáltak szerinti, bármilyen okból fellépő neuropathiát tapasztalt a krizotinibbel kezelt 1722 beteg közül 435 beteg (25%). Ezekben a vizsgálatokban szintén nagyon gyakran jelentettek dysgeusiát, amelynek súlyossága leginkább 1. fokozatú volt.

Vesecysta

Bármilyen okból fellépő összetett vesecystát tapasztaltak a krizotinibbel kezelt 1722 beteg közül 52 betegnél (3%). Néhány betegben a vesén túl terjedő helyi cystás inváziót figyeltek meg. Azoknál a betegeknél, akiknél vesecysta alakult ki, mérlegelendő képalkotó vizsgálattal és vizeletvizsgálattal történő rendszeres ellenőrzés.

Neutropenia és leukopenia

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegek körében végzett vizsgálatokban (n = 1722) a krizotinibbel kezelt betegek közül 212 betegnél (12%) 3. és 4. fokozatú neutropeniát figyeltek meg. A bármilyen fokozatú neutropenia kezdetéig eltelt idő medián értéke 89 nap volt. A betegek 3%-ánál neutropeniával kapcsolatos dóziscsökkentés történt, és a betegek 1%-ánál

neutropenia miatt végleg abbahagyták a kezelést. A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek kevesebb, mint 0,5%-a tapasztalt lázas neutropeniát.

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegek körében végzett vizsgálatokban (n = 1722) 3. és 4. fokozatú leukopeniát figyeltek meg 48, krizotinibbel kezelt betegnél (3%). A bármilyen fokozatú leukopenia kezdetéig eltelt idő medián értéke 85 nap volt.

Leukopeniával kapcsolatos dóziscsökkentés történt a betegek < 0,5%-ánál, és egyetlen beteg sem hagyta abba véglegesen a krizotinib-kezelést leukopenia miatt.

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban a leukocytaszám enyhébb fokozatú csökkenése 3. vagy 4. fokozatúvá súlyosbodott a betegek 4%-ánál, illetve 13%-ánál.

A kvalitatív fehérvérsejtszám vizsgálatát is magába foglaló teljes vérkép ellenőrzése szükséges a klinikai javallat szerint; a vizsgálatokat gyakrabban kell ismételni, ha 3. vagy 4. fokozatú eltéréseket észlelnek, vagy ha láz vagy fertőzés alakul ki. Azokat a betegeket illetően, akiknél haematológiai jellegű laboratóriumi eltérések alakulnak ki, lásd a 4.2 pontot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül](#).

4.9 Túlادagolás

Az ezzel a gyógyszerrel történt túlادagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből áll. A XALKORI-nak nincs antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein tirozin kináz inhibitorok, ATC kód: L01XE16.

Hatásmechanizmus

A krizotinib az ALK-receptor tirozin-kináznak (RTK) és onkogén variánsainak (azaz az ALK fúziós események és bizonyos ALK-mutációk) a szelektív, kis molekulájú inhibitora. A krizotinib gátolja még a hepatocytá növekedési faktor receptor (HGFR, c-Met) RTK-t, a ROS1-et (c-ros) és a Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK-t is. A krizotinib biokémiai vizsgálatokban az ALK, ROS1 és c-Met kináz aktivitás koncentráció-függő gátlását mutatta, és sejteken végzett vizsgálatokban gátolta a foszforilációt és modulálta a kináz-függő fenotípusokat. A krizotinib az ALK fúziós eseményeket (beleértve az echinoderm mikrotubulus-asszociált protein-like 4 [EML4]-ALK-t és a nukleofozmin [NPM]-ALK-t is), ROS1 fúziós eseményeket mutató daganatos sejtvonalakon potens és szelektív növekedésgátló aktivitást mutatott, és az ALK fúziós eseményeket mutató daganatos sejtvonalakon apoptosist indukált, vagy ALK- vagy MET-gén locus amplifikációt tanúsított. A krizotinib ALK fúziós proteinek expresszálo tumor xenograftokat hordozó egereknél daganatellenes hatásosságot mutatott, a jelentős cyto-reductív daganatellenes aktivitást is beleértve. A krizotinib daganatellenes hatásossága dóziszfüggő volt, és *in vivo* a daganatokban lévő ALK fúziós proteinek (beleértve az EML4-ALK-t és az NPM-ALK-t is) foszforilációjának farmakodinámiás gátlásával korrelált. A krizotinib jelentős daganatellenes aktivitást is mutatott egér xenograft-vizsgálatokban, amelyekben a daganatokat NIH-3T3 sejtvonalpanellel indukálták. A NIH-3T3 sejtvonalpaneleket úgy alakították ki, hogy a kulcsfontosságú ROS1-fúziókat expresszálják, amelyeket a humán daganatokban

azonosítottak. A krizotinib daganatellenes hatásossága dózisfüggő volt, és korrelációt mutatott *in vivo* a ROS1-foszforiláció gátlásával.

Klinikai vizsgálatok

Korábban nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma – 1014-es számú, randomizált, fázis III. vizsgálat

Az 1014-es számú, globális, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték a krizotinib hatásosságát és biztonságosságát olyan ALK-pozitív, metasztatikus NSCLC-betegek kezelése során, akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést az előrehaladott betegségükre.

A teljes elemzési populáció 343, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegből állt, akiket Fluoreszcens In Situ Hibridizációval (FISH) azonosítottak a randomizálás előtt: 172 beteget randomizáltak krizotinib-kezelésre, 171 beteget pedig kemoterápiára (pemetrexed + karboplatin vagy ciszplatin; legfeljebb 6 kezelési ciklus). A teljes vizsgálati populáció demográfiai és betegségjellemzői a következők voltak: 62%-a nő, medián életkor: 53 év, kiindulási ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátus: 0 vagy 1 (95%), 51%-a fehér bőrű és 46%-a ázsiai, 4%-a aktuálisan dohányzott, 32%-a korábban dohányzott és 64%-a soha nem dohányzott. A teljes vizsgálati populáció betegségjellemzői: a betegek 98%-a áttétes daganatban szenvedett, a betegek 92%-ának adenocarcinoma szövettani típusú daganata volt, a betegek 27%-ának agyi áttéte volt.

A vizsgálatban részt vevő orvos elbírálása alapján a betegek folytathatták a krizotinib-kezelést a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) szerinti betegségprogresszió után is, amennyiben a betegnél még kedvező klinikai hatás mutatkozott. A krizotinib-karon 89 beteg közül 65 beteg (73%), míg a kemoterápia-karon 132 beteg közül 11 beteg (8,3%) folytatta a krizotinib-kezelést legalább 3 hétig a betegség objektív progressziója után. A randomizáció során a kemoterápiás karra került betegeket a független radiológiai értékelés (IRR) által megerősített, RECIST szerint megállapított betegségprogresszió esetén átállíthatták krizotinib-kezelésre. A kemoterápia-karról 144 beteg (84%) kapott később krizotinib-kezelést.

A krizotinib a kemoterápiához képest szignifikánsan meghosszabbította az IRR által megítélt progressziómentes túlélést (PFS), ami a vizsgálat elsődleges végpontja volt. A krizotinib kedvező hatása a PFS-re egyformán alakult a betegek kiindulási jellemzői szerinti alcsoportokban, így az életkor, a nem, a rassz, a dohányzás, a diagnózis felállítása óta eltelt idő, az ECOG teljesítménystátus és az agyi áttétek jelenléte szerint. A krizotinibbel kezelt betegeknél számszerű javulás mutatkozott a teljes túlélés (OS) illetően, ez a javulás azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Az 1014-es számú, randomizált, fázis III. vizsgálat hatásossági adatait a 4. táblázat foglalja össze; a PFS-re, illetve az OS-re vonatkozó Kaplan-Meier görbék az 1., illetve a 2. ábrán láthatók.

4. táblázat Hatásossági eredmények ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma* esetén az 1014-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban (teljes elemzett betegpopuláció)

Terápiás válasz paramétere	Krizotinib n = 172	Kemoterápia n = 171
Progressziómentes túlélés (IRR alapján)		
Eseményt szenvedett betegek száma, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Medián PFS, hónap (95% CI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
HR (95% CI) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
p-érték ^c	<0,0001	
Teljes túlélés^d		
Halálozások száma, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Medián OS, hónap (95% CI)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95% CI) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
p-érték ^c	0,0489	
12 hónapos túlélési valószínűség ^d % (95% CI)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
18 hónapos túlélési valószínűség ^d % (95% CI)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
48 hónapos túlélési valószínűség ^d % (95% CI)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Objektív válaszadási arány (IRR alapján)		
Objektív válaszadási arány % (95% CI)	74% (67, 81)	45% ^e (37, 53)
p-érték ^f	<0,0001	
Válaszreakció időtartama		
Hónap ^g (95% CI)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív házard ; IRR = független radiológiai értékelés; N/n = betegszám; NR = nem került elézésre; PFS = progressziómentes túlélés; OS = teljes túlélés.

* A PFS, az objektív válaszadási arány és a válaszreakció időtartama a 2013. november 30-áig gyűjtött adatokon alapul, a teljes túlélés pedig az utolsó beteg utolsó kontrollvizsgálatán (2016. november 30.), és körülbelül 46 hónapos medián követési időszakon alapul.

^a A medián PFS idő 6,9 hónap volt (95% CI: 6,6, 8,3) a pemetrexed/ciszplatin esetében (krizotinib a pemetrexeddel/ciszplatinnal összehasonlítva: HR = 0,49; p-érték <0,0001) és 7,0 hónap volt (95% CI: 5,9, 8,3) a pemetrexed/karboplatin esetében (krizotinib a pemetrexeddel/karboplatinval összehasonlítva: HR = 0,45; p-érték <0,0001).

^b A Cox-féle arányos házard stratifikált elemzése alapján.

^c A rétegzett lograng-próba (1 oldalas) alapján.

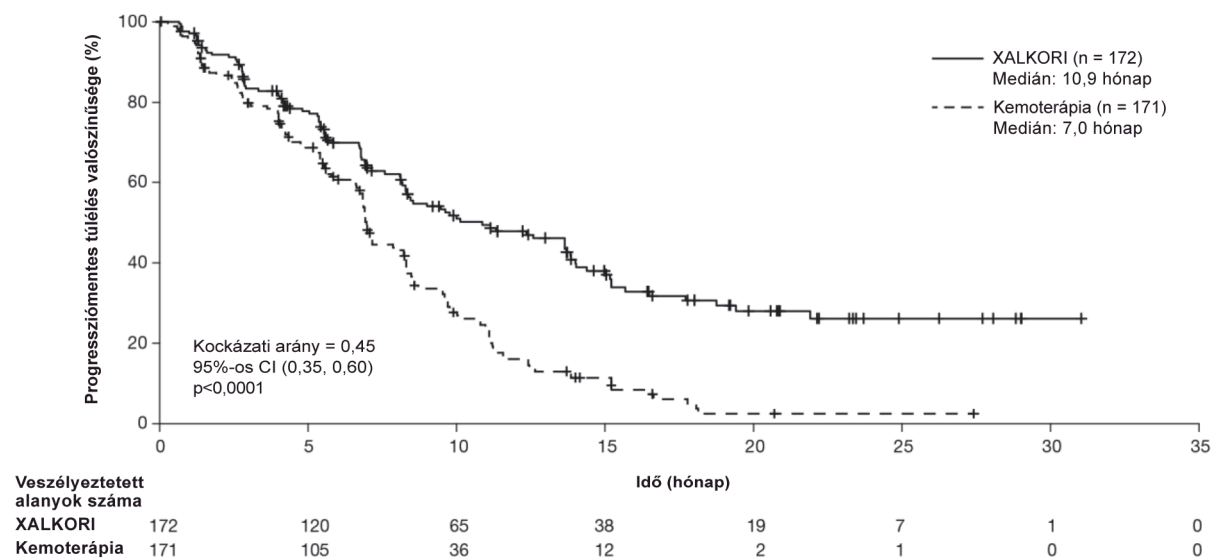
^d A végleges OS-elemzés alapján frissítve. Az OS-elemzést nem korrigálták a keresztezés potenciálisan zavaró hatásaira (a kemoterápia-karról 144 beteg (84%) kapott később krizotinib-kezelést).

^e Az ORR 47% (95% CI: 37, 58) volt a pemetrexed/ciszplatin esetében (p-érték <0,0001 a krizotinibhez viszonyítva) és 44% (95% CI: 32, 55) volt a pemetrexed/karboplatin esetében (p-érték <0,0001 a krizotinibhez viszonyítva).

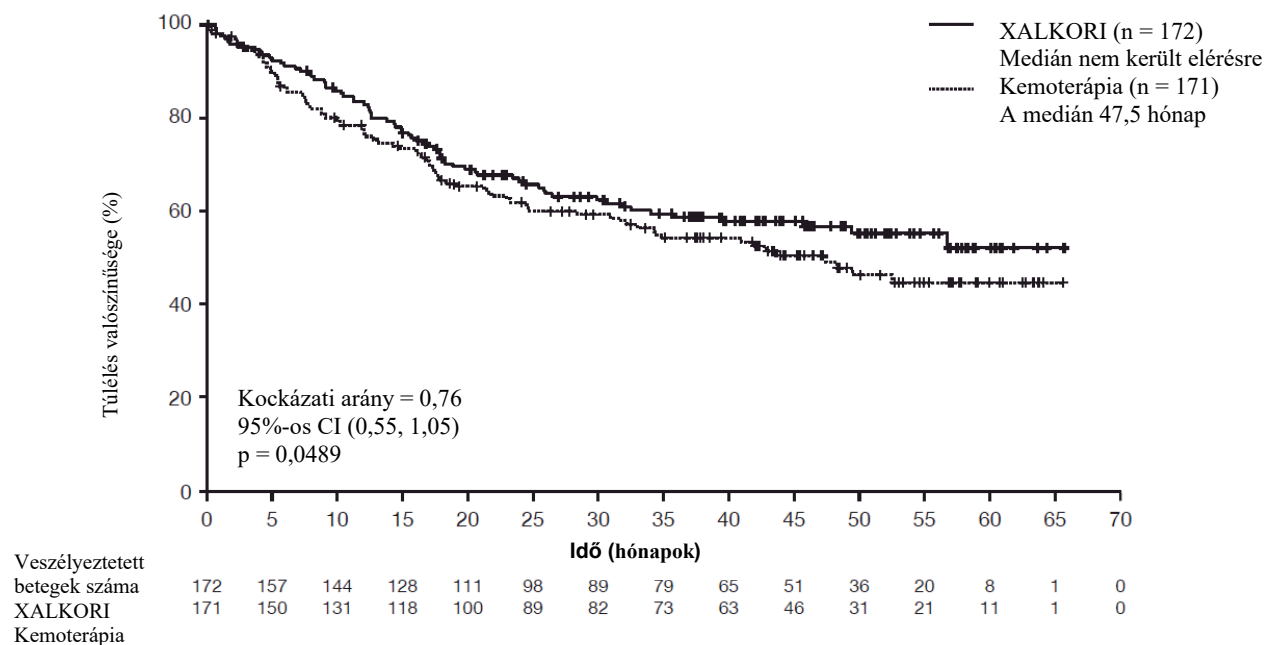
^f A rétegzett Cochran-Mantel-Haenszel próba (2 oldalas) alapján.

^g A Kaplan–Meier-módszer alapján becsülve.

1. ábra Az 1014-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban a progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier görbék (IRR alapján) a kezelési kar szerint (teljes elemzett betegpopuláció), korábban nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén



2. ábra Az 1014-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier görbék a kezelési kar szerint (teljes elemzett betegpopuláció), korábban nem kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén



A korábban már kezelt, a vizsgálat elkezdésekor agyi áttéttel rendelkező betegek esetében az intracranialis progresszióig eltelt idő (IC-TTP) medián értéke 15,7 hónap volt a krizotinib-karon (n = 39) és 12,5 hónap volt a kemoterápia-karon (n = 40) (HR = 0,45 [95% CI: 0,19, 1,07]; 1 oldalas p-érték = 0,0315). vizsgálat elkezdésekor agyi áttéttel nem rendelkező betegek esetében a medián IC-TTP nem került elérésre sem a krizotinib-karon (n = 132), sem a kemoterápia-karokon (n = 131) (HR = 0,69 [95% CI: 0,33, 1,45]; 1 oldalas p-érték = 0,1617).

A betegek által jelentett tüneteket és a teljes életminőséget az EORTC QLQ-C30 és annak tüdőrákmodulja (EORTC QLQ-LC13) segítségével gyűjtötték. A krizotinib-karból 166 beteg és a kemoterápiás karból 163 beteg töltötte ki az EORTC QLQ-C30 és az LC-13 kérdőívet a vizsgálat megkezdésekor és legalább egy alkalommal a vizsgálat megkezdése után. A teljes életminőségben szignifikánsan magasabb javulást figyeltek meg a krizotinib-karon, mint a kemoterápia-karon (a kiindulási pontszámokhoz képesti változás teljes különbsége 13,8; p-érték <0,0001).

Az állapotromlásáig eltelt időt (TTD) a definíció szerint a következő tünetek esetén bekövetkező, a kiindulási értékhez viszonyított, legalább 10 pontos emelkedés első előfordulása: mellkasi fájdalom, köhögés vagy nehézlégzés, az EORTC QLQ-LC13 kérdőív alapján.

A krizotinib kedvező hatást fejtett ki a tünetekre azzal, hogy szignifikánsan meghosszabbította az állapotromlásáig eltelt időt a kemoterápiához képest (medián 2,1 hónap, szemben a 0,5 hónappal, HR = 0,59; 95% CI: 0,45, 0,77, Hochberg-korrigált 2 oldalas lograng-próba: p-érték = 0,0005).

Korábban már kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma – az 1007-es számú randomizált, fázis III. vizsgálat

Az 1007-es számú, globális, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték a krizotinib hatásosságát és biztonságosságát olyan ALK-pozitív, metasztatikus NSCLC-betegek kezelése során, akik korábban már kaptak szisztémás kezelést az előrehaladott betegségeikre.

A teljes elemzési populáció 347, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegből állt, akiket Fluoreszcens In Situ Hibridizációval (FISH) azonosítottak a randomizálás előtt: 173 beteget randomizáltak krizotinib-kezelésre, 174 beteget pedig kemoterápiára (pemetrexed vagy docetaxel). A teljes vizsgálati populáció demográfiai és betegségjellemzői a következők voltak: 56%-a nő, medián életkor: 50 év, kiindulási ECOG teljesítménystátusz: 0 (39%) vagy 1 (52%), 52%-a fehér bőrű és 45%-a ázsiai, 4%-uk aktuálisan dohányzott, 33%-a korábban dohányzott és 63%-a soha nem dohányzott, a betegek 93%-a áttétes daganatban szenvedett, és a betegek 93%-ának adenocarcinoma szövettani típusú daganata volt.

A vizsgálatban részt vevő orvos elbírálása alapján a betegek folytathatták a kijelölt kezelést a RECIST szerinti betegségprogresszió után is, ha az orvos úgy látta, hogy a kezelés a betegre klinikailag kedvező hatást fejt ki. A krizotinibbel kezelt betegek közül 84-en (69%) folytatták a kezelést legalább 3 hétig a betegség objektív progressziója után, míg a kemoterápiával kezelt 119 beteg közül 17-en (14%). A randomizáció során a kemoterápiás karra került betegeket a független radiológiai értékelés (IRR) által megerősített, RECIST szerint megállapított betegségprogresszió esetén átállíthaták a krizotinib-kezelésre.

A krizotinib szignifikánsan meghosszabbította az IRR segítségével felmért PFS-t, a vizsgálat elsődleges végpontját, a kemoterápiához képest. A krizotinib kedvező hatása a PFS-re egyformán alakult a betegek kiindulási jellemzői szerinti alcsoportokban, így az életkor, a nem, a rassz, a dohányzás, a diagnózis felállítása óta eltelt idő, az ECOG teljesítménystátusz, az agyi áttétek jelenléte és a korábbi EGFR tirozinkináz-gátló kezelés szerint.

Az 1007-es számú vizsgálat hatásossági adatait az 5. táblázat foglalja össze, és a PFS-re, illetve a OS-re vonatkozó Kaplan-Meier görbék a 4., illetve 5. ábrán láthatók.

5. táblázat Hatásossági eredmények korábban már kezelt ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén az 1007-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban (teljes elemzett betegpopuláció)*

Terápiás válasz paramétere	Krizotinib n = 173	Kemoterápia n = 174
Progressziómentes túlélés (IRR alapján)		
Eseményt szenvedett betegek száma, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Esemény típusa, n (%)		
Progresszív betegség	84 (49%)	119 (68%)
Halál objektív progresszió nélkül	16 (9%)	8 (5%)
Medián PFS, hónap (95% CI)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (95% CI) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
p-érték ^c	<0,0001	
Teljes túlélés^d		
Halálozások száma, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Medián OS, hónap (95% CI)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
HR (95% CI)	0,85 (0,66, 1,10)	
p-érték ^c	0,1145	
6 hónapos túlélési valószínűség ^e , % (95% CI)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
1 éves túlélési valószínűség ^e , % (95% CI)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
Objektív válaszadási arány (IRR alapján)		
Objektív válaszadási arány, % (95% CI)	65% (58, 72)	20% ^f (14, 26)
p-érték ^g	<0,0001	
Válaszreakció időtartama		
Medián ^e , hónap (95% CI)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív házard; IRR = független radiológiai értékelés; N/n = betegszám; PFS = progressziómentes túlélés; OS = teljes túlélés.

* A PFS, az objektív válaszarány és a válaszreakció időtartama az adatok 2012. március 30-i lezárásig nyert adatokon, a teljes túlélés pedig a 2015. augusztus 31-i lezárásig nyert adatokon alapulnak.

^a A medián PFS idő 4,2 hónap volt (95% CI: 2,8, 5,7) a pemetrexed esetében (krizotinib a pemetrexeddel összehasonlítva: HR = 0,59; p-érték = 0,0004) és 2,6 hónap (95% CI: 1,6, 4,0) a docetaxel esetében (krizotinib a docetaxellel összehasonlítva: HR = 0,30; p-érték < 0,0001).

^b A Cox-féle arányos házard stratifikált elemzése alapján.

^c A rétegzett lograng-próba (1 oldalas) alapján.

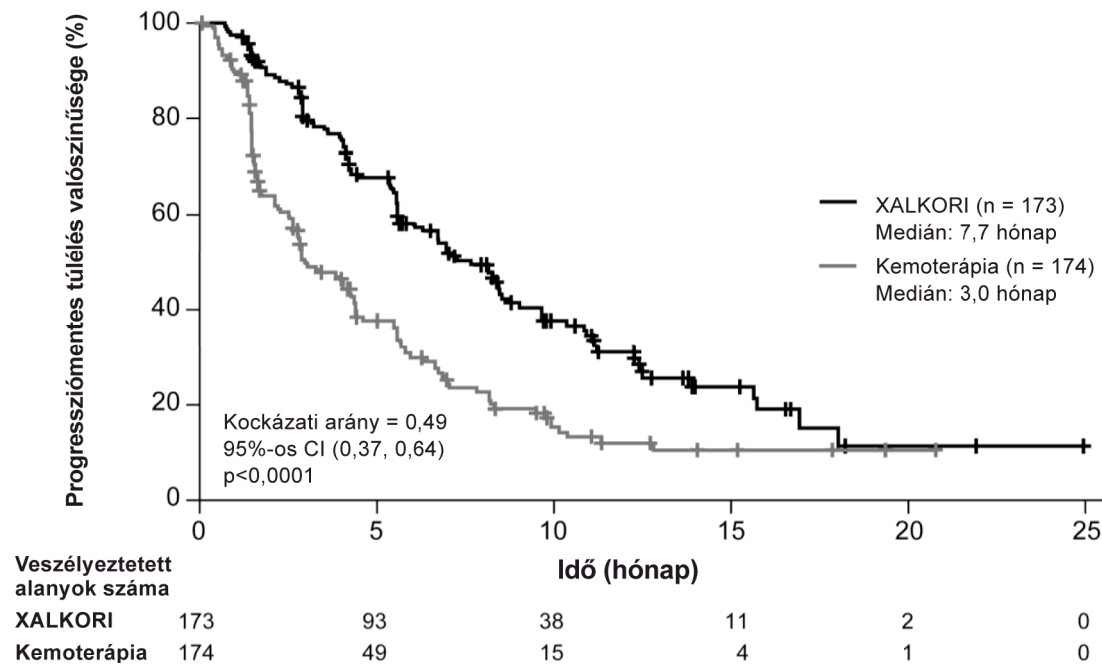
^d A teljes túlélés végső elemzése alapján frissítve. A végleges OS-elemzést nem korrigálták a keresztezés potenciálisan zavaró hatásaira (154 [89%] beteg kapott később krizotinib-kezelést).

^e Becslés a Kaplan-Meier modell segítségével.

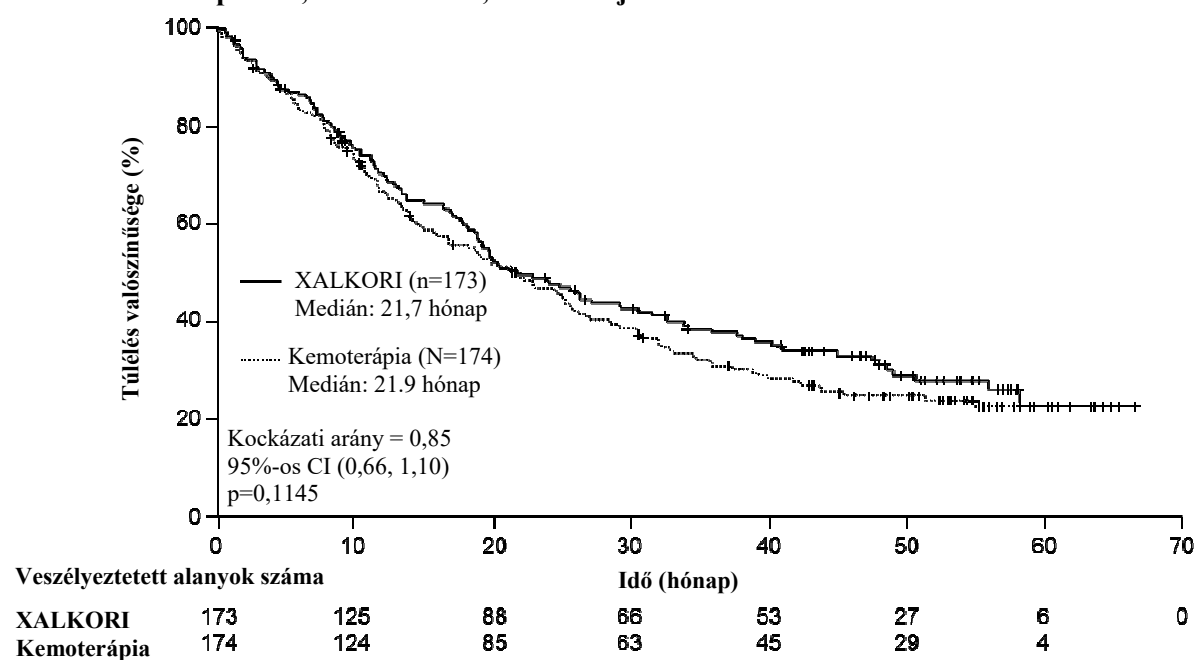
^f Az ORR 29% (95% CI: 21, 39) volt a pemetrexed esetében (p-érték <0,0001 a krizotinibhez viszonyítva) és 7% (95% CI: 2, 16) a docetaxel esetében (p-érték <0,0001 a krizotinibhez viszonyítva).

^g A rétegzett Cochran-Mantel-Haenszel próba (2 oldalas) alapján.

3. ábra Az 1007-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban a progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier görbék (IRR alapján) a kezelési kar szerint (teljes elemzett betegpopuláció), korábban már kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén



4. ábra Az 1007-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban a teljes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier görbék (teljes elemzett betegpopuláció), korábban már kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén



Az 1007-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatba bevont, krizotinibbel kezelt betegek közül 52 és a kemoterápiával kezelt betegek közül 57 esetében volt jelen tünetmentes, korábban kezelt vagy nem kezelt agyi áttét. Az intracranialis betegség megfékezésének aránya (IC-DCR) a 12. héten 65% volt a krizotinibbel és 46% a kemoterápiával kezelt betegek körében.

A betegek által jelentett tüneteket és a teljes életminőséget az EORTC QLQ-C30 és annak tüdőrákmodulja (EORTC QLQ-LC13) segítségével gyűjtötték a vizsgálat megkezdésekor (az 1. ciklus 1. napján), és minden egyes további kezelési ciklus 1. napján. A krizotinib-karból 162 beteg és a

kemoterápiás karból 151 beteg töltötte ki az EORTC QLQ-C30 és az LC-13 kérdőívet a vizsgálat megkezdésekor és legalább egy alkalommal a vizsgálat megkezdése után.

A krizotinib kedvező hatást fejtett ki a tünetekre azzal, hogy szignifikánsan meghosszabbította az állapot romlásáig eltelt időt a kemoterápiához képest (medián 4,5 hónap, szemben az 1,4 hónappal) a betegek által jelentett tünetek – mellkasi fájdalom, nehézlégzés vagy köhögés – tekintetében (HR = 0,50; 95% CI: 0,37, 0,66, Hochberg korrigált lograng-próba: 2 oldalas p-érték <0,0001).

A krizotinib a kemoterápiával összehasonlítva szignifikánsan nagyobb mértékű javulást hozott a kiindulási értékhez képest az alopecia (2. és 15. ciklus között; p-érték <0,05), a köhögés (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,0001), a nehézlégzés (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,0001), a hemoptysis (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,05), a kar- vagy vállfájdalom (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,0001), a mellkasi fájdalom (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,0001) és az egyéb testrészekben fellépő fájdalom (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,05) tekintetében. A krizotinib a kemoterápiával összehasonlítva szignifikánsan kisebb mértékű romlást eredményezett a kiindulási értékhez képest a peripheriás neuropathia (6. és 20. ciklus között; p-érték <0,05), a dysphagia (5. és 11. ciklus között; p-érték <0,05) és a szájfájdalom (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,05) tekintetében.

A krizotinib kedvező hatású volt a teljes életminőség szempontjából; a kiindulási értékhez képest a kemoterápiás karral összehasonlítva szignifikánsan nagyobb mértékű javulást figyeltek meg a krizotinib-karban (2. és 20. ciklus között; p-érték <0,05).

Egykarú vizsgálatok ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek körében

A monoterápiában adott krizotinib alkalmazását ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése során 2 nemzetközi, egykarú vizsgálatban értékelték (1001-es és 1005-ös számú vizsgálat). Ezekbe a vizsgálatokba bevont betegek közül az alábbiakban leírt betegek kaptak korábban szisztémás kezelést lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló betegség miatt. Mindkét vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a RECIST szerinti objektív válaszadási arány (ORR) volt.

Az 1001-es számú vizsgálatba a PFS és ORR elemzési adatok lezárásának időpontjában összesen 149 ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő beteget, köztük 125 korábban kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinomás beteget vontak be. A demográfiai és betegségjellemzők a következőképp alakultak: a betegek 50%-a nő volt, medián életkoruk 51 év volt, kiindulási ECOG teljesítménystátusuk 0 (32%) vagy 1 (55%) volt, 61%-a fehér bőrű és 30%-a ázsiai volt, kevesebb mint 1%-a aktuálisan dohányzott, 27%-a korábban dohányzott, és 72%-a soha nem dohányzott. A betegek 94%-a áttétes daganatban szenvedett, és a betegek 98%-ának daganata volt adenocarcinoma szövettani típusú. A kezelés medián időtartama 42 hét volt.

Összesen 934, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő beteget kezeltek krizotinibbel az 1005-ös számú vizsgálatban a PFS és ORR elemzési adatok lezárásának időpontjáig. A demográfiai és betegségjellemzők a következőképp alakultak: a betegek 57%-a nő volt, medián életkoruk 53 év volt, kiindulási ECOG teljesítménystátusuk 0/1 (82%) vagy 2/3 (18%) volt, 52%-a fehér bőrű és 44%-a ázsiai volt, 4%-a aktuálisan dohányzott, 30%-a korábban dohányzott, és 66%-a soha nem dohányzott. A betegek 92%-a áttétes daganatban szenvedett, és a betegek 94%-ának daganata volt adenocarcinoma szövettani típusú. E betegek esetében a kezelés medián időtartama 23 hét volt. A vizsgálatban részt vevő orvos döntése alapján a betegek folytathatták a kezelést a RECIST szerinti betegségprogresszió után. A 106 beteg közül 77 (73%) folytatta a krizotinib-kezelést legalább 3 hétig az objektív betegségprogresszió után.

Az 1001-es és az 1005-ös számú vizsgálat hatásossági adatait a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat Az 1001-es és az 1005-ös számú vizsgálatból származó hatásossági eredmények ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában

Hatásossági paraméter	1001-es számú vizsgálat	1005-ös számú vizsgálat
	n = 125 ^a	n = 765 ^a
Objektív válaszadási arány ^b [% (95%-os CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
A tumorválaszig eltelt idő[medián (szélső értékek)]; hét	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
A válaszreakció időtartama ^c [medián (95%-os CI)]; hét	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Progressziómentes túlélés ^c [medián (95%-os CI)]; hónap	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^d
	n = 154 ^e	n = 905 ^e
Halálozások száma, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Teljes túlélés ^c [medián (95% CI)] hónap	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; N/n = betegszám.

^a Adatlezárási dátumok: 2011. június 1. (1001-es számú vizsgálat), 2012. február 15. (1005-ös számú vizsgálat).

^b Az 1001-es számú vizsgálat 3 betegénél nem volt értékelhető a válaszreakció, és az 1005-ös számú vizsgálat 42 betegénél nem volt értékelhető a válaszreakció.

^c A Kaplan–Meier-féle módszerrel végzett becslés.

^d Az 1005-ös számú vizsgálatból származó, a PFS-re vonatkozó adatok 807 beteget tartalmaznak a biztonságossági elemzési csoportban, akiket a FISH assay segítségével azonosítottak (adatlezárási dátum: 2012. február 15.).

^e Adatlezárási dátum: 2013. november 30.

ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma

A monoterápiában adott krizotinib alkalmazását ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése során az 1001-es számú multicentrikus, nemzetközi, egykaros vizsgálatban értékelték. Az adatok lezárásának időpontjában összesen 53 ROS1-pozitív, előrehaladott, NSCLC-beteget, köztük 46 korábban kezelt, ROS1-pozitív, előrehaladott, NSCLC-beteget vontak be a vizsgálatba, valamint korlátozott számban (n = 7) olyan betegeket, akiket korábban nem részesítettek szisztémás kezelésben. Az elsődleges hatásossági végpont a RECIST szerinti ORR volt. A másodlagos végpontok közé tartozott a tumorválaszig eltelt idő (TTR), a válasz időtartama (DR), PFS és OS. A betegek naponta kétszer 250 mg krizotinibet kaptak *per os*.

A résztvevők demográfiai tulajdonságai a következők voltak: 57% nő; medián életkor 55 év; kiindulási ECOG teljesítménystátusz 0 vagy 1 (98%), vagy 2 (2%); 57% fehér és 40% ázsiai; 25% korábban dohányzott és 75% soha nem dohányzott. A betegség jellemzői a következők voltak: 94% metasztázisos, 96% adenocarcinoma szövettanú, illetve 13% nem kapott korábban szisztémás kezelést a metasztázisos betegségére.

Az 1001-es számú vizsgálatba való belépéshez az volt szükséges, hogy a betegeknek ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-jük legyen. A legtöbb betegnél a ROS1-pozitív NSCLC-t FISH assay segítségével azonosították. A kezelés medián időtartama 22,4 hónap (95%-os CI: 15,0, 35,9) volt. 6 teljes választ és 32 részleges választ kaptak, ami 72%-os ORR-nek felel meg (95%-os CI: 58%, 83%). A medián DR-érték 24,7 hónap (95%-os CI: 15,2, 45,3) volt. Az objektív tumorválaszok 50%-át a kezelés első 8 hetében sikerült elérni. Az adatok lezárásának időpontjában a medián PFS-érték 19,3 hónap volt (95%-os CI: 15,2, 39,1). Az adatok lezárásának időpontjában a medián OS 51,4 hónap (95%-os CI: 29,3, NR) volt.

A ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegeken végzett 1001-es számú vizsgálat hatásossági adatait a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat A ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegeken végzett 1001-es számú vizsgálat hatásossági adatai

Hatásossági paraméter	1001-es számú vizsgálat n = 53 ^a
Objektív válaszási arány [% (95% CI)]	72 (58, 83)
A tumorválaszig eltelt idő [medián (szélső értékek)]; hét	8 (4, 104)
A válaszreakció időtartama ^b [medián (95%-os CI)]; hónap	24,7 (15,2, 45,3)
Progressziómentes túlélés ^b [medián (95%-os CI)]; hónap	19,3 (15,2, 39,1)
OS ^b [medián (95%-os CI)]; hónap	51,4 (29,3, NR)

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; n = betegszám; NR = nem került elézésre; OS = teljes túlélés.

Az OS körülbelül 63 hónap medián követési időn alapul.

a Adatlezárási dátum: 2018. június 30.

b A Kaplan–Meier-féle módszerrel végzett becslés.

Nem adenocarcinoma szövettani eredmény

Az 1014-es, illetve az 1007-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatba 21 korábban még nem kezelt, illetve 12 korábban már kezelt, ALK-pozitív, előrehaladott, nem adenocarcinoma szövettani típusú, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteget soroltak be. Ezekben a vizsgálatokban az alcsoportok túl kicsik voltak ahhoz, hogy megbízható eredményeket lehessen belőlük levonni. Megjegyzendő, hogy egyetlen SCC szövettani eredményű beteget sem randomizáltak az 1007-es számú vizsgálat krizotinib-karjára, és egyetlen SCC szövettani eredményű beteget sem vontak be az 1014-es számú vizsgálatba, mert komparátorként pemetrexed-alapú kezelési sémát alkalmaztak.

45 olyan, értékelhető válaszreakciót adó, korábban már kezelt beteggel kapcsolatban áll rendelkezésre információ, akiknek nem adenocarcinoma szövettani típusú nem kissejtes tüdőcarcinómája volt (köztük 22 SCC-beteg) az 1005-ös számú vizsgálatban. A 45 nem adenocarcinoma szövettani típusú NSCLC-beteg közül 20-nál észleltek részleges remissziót, így az objektív válaszási arány 44%-os volt, a 22 SCC NSCLC-beteg közül pedig 9-nél észleltek részleges remissziót, ami 41%-os ORR-t jelent, és mindkét ORR érték kevesebb, mint az 1005-ös számú vizsgálatban észlelt (54%-os) objektív válaszási arány az összes beteget tekintve.

Újbóli kezelés krizotinibbel

Nem állnak rendelkezésre biztonságossági és hatásossági adatok a krizotinibbel korábbi terápiaként már kezelt betegek krizotinibbel való újbóli kezelésére vonatkozóan.

Időskorú betegek

Az 1014-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban 171, krizotinibbel kezelt ALK-pozitív NSCLC-beteg közül 22 (13%) volt 65 éves vagy idősebb, és a kemoterápia-karról átváltott 109, krizotinibbel kezelt ALK-pozitív beteg közül 26 (24%) volt 65 éves vagy idősebb. Az 1007-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatban 172, krizotinibbel kezelt ALK-pozitív beteg közül 27 (16%) volt 65 éves vagy idősebb. Az 1001-es számú egykaros vizsgálatban részt vevő 154 beteg közül 22 (14%) volt 65 éves vagy idősebb, míg az 1005-ös számú egykaros vizsgálatban részt vevő 1063 beteg közül 173 (16%) volt 65 éves vagy idősebb. Az ALK-pozitív NSCLC-betegek körében a mellékhatások gyakorisága általában hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb és 65 éves vagy idősebb betegek esetében, az oedema és a székrekedés kivételével, amelyekről nagyobb gyakorisággal (legalább 15%-os különbség) számoltak be az 1014-es számú vizsgálatban a krizotinibbel kezelt 65 éves vagy idősebb betegek esetében. Az 1007-es és az 1014-es számú randomizált, fázis III. vizsgálatok krizotinib-karjának, valamint az egykaros 1005-ös számú vizsgálat betegei közül egy sem volt 85 évesnél idősebb. Az egykaros 1001-es számú vizsgálat 154 ALK-pozitív betege közül egyetlen beteg volt 85 évesnél idősebb (lásd még 4.2 és 5.2 pont). Az egykaros 1001-es számú vizsgálat

53 ROS1-pozitív NSCLC-betege közül 15 (28%) beteg volt 65 éves vagy idősebb. Az 1001-es számú vizsgálat egyetlen ROS1-pozitív betege sem volt 85 évesnél idősebb.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a XALKORI vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nem kissejtes tüdőcarcinomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyetlen adag szájon át, éhomra történő alkalmazását követően a krizotinib felszívódásakor a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges medián időtartam 4 – 6 óra. Napi kétszeri adagolás mellett a dinamikus egyensúlyi állapot 15 napon belül alakult ki. Egyetlen 250 mg-os *per os* adag alkalmazását követően a krizotinib abszolút biohasznosulását 43%-nak találták.

Amikor egy egyszeri 250 mg-os adagot egészséges önkénteseknek adtak, akkor a nagy zsírtartalmú étel a krizotinib AUC_{inf} - és C_{max} -értékét megközelítőleg 14%-kal csökkentette. A krizotinib beadható étellel együtt vagy a nélkül is (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A krizotinib megoszlási térfogatának (V_{ss}) geometriai átlaga egy 50 mg-os dózis intravénás alkalmazása után 1772 l volt, ami a plazmából a szövetek felé történő extenzív eloszlást jelez.

A krizotinibnek a humán plazmafehérjékhez történő *in vitro* kötődése 91%, és független a gyógyszer koncentrációjától. Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a krizotinib egy P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát.

Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a CYP3A4/5 azok a fontosabb enzimek, amelyek részt vesznek a krizotinib clearance-ében. Embernél az elsődleges metabolikus útvonalak a piperidin gyűrű krizotinib-laktámmá történő oxidációja és *O*-dealkilációja voltak, az *O*-dealkilált metabolitok ezt követő fázis 2 konjugációjával.

A humán máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy a krizotinib a CYP2B6 és a CYP3A4 idő-függő inhibitora (lásd 4.5 pont). *In vitro* vizsgálatok azt jelezték, hogy nem valószínű, hogy a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP2D6 enzimek szubsztrátjait alkotó gyógyszerek metabolizmusának krizotinib-mediálta gátlásának eredményeképpen klinikai gyógyszerkölcsonhatások jelentkezzenek.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a krizotinib az UGT1A1 és az UGT2B7 enzimek gyenge inhibitora (lásd 4.5 pont). Mindazonáltal, *in vitro* vizsgálatok alapján a krizotinibnek az UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 enzimek szubsztrátjait képező gyógyszerek metabolizmusára kifejtett gátló hatása miatt klinikailag jelentős gyógyszerkölcsonhatások megjelenése nem valószínű.

Humán hepatocytákkal végzett *in vitro* vizsgálatok azt jelezték, hogy nem valószínű, hogy a CYP1A2 enzim szubsztrátjait alkotó gyógyszerek metabolizmusának krizotinib-mediálta interakciójának eredményeképpen klinikai gyógyszerkölcsonhatások jelentkezzenek.

Elimináció

Betegeknél a krizotinib egyszeri dózisa után a krizotinib látszólagos terminális felezési ideje a plazmában 42 óra volt.

Egyetlen, izotóppal jelölt 250 mg-os krizotinib adag egészséges alanyoknak történt adását követően a beadott dózis 63%-a volt visszanyerhető a székletből és 22%-a a vizeletből. A változatlan krizotinib az alkalmazott dózis kb. 53%-át tette ki a székletben, és 2,3%-át a vizeletben.

Egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek transzporterek szubsztrátjai

A krizotinib *in vitro* egy P-glikoprotein (P-gp) inhibitor. Ezért a krizotinib rendelkezhet azzal a potenciállal, hogy emelje azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek a P-gp szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

A krizotinib *in vitro* OCT1- és OCT2-inhibitor. Ezért a krizotinib növelheti az egyidejűleg adott, az OCT1 vagy az OCT2 szubsztrátját képező gyógyszerek plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

In vitro, klinikailag jelentős koncentrációkban a krizotinib nem gátolta a szerves anion transzporter polipeptid (OATP)1B1 vagy OATP1B3 humán hepaticus uptake transzport proteinekét vagy a szerves anion transzporter (OAT)1 vagy OAT3 renalis uptake transzport proteinekét. Ezért nem valószínű, hogy ezeknek a transzportereknek a szubsztrátjai közé tartozó gyógyszerek hepaticus vagy renalis felvételének krizotinib-mediálta gátlása eredményeképpen klinikai gyógyszerkölesönhatások jelentkezzenek.

Más transzportproteinekre gyakorolt hatás

In vitro, klinikailag jelentős koncentrációkban a krizotinib nem gátolja a BSEP-t.

Farmakokinetikai tulajdonságok speciális betegcsoportokban

Beszűkült májműködés

A krizotinib nagy mértékben metabolizálódik a májban. Azokat a betegeket, akiknél enyhe (vagy az AST-érték nagyobb, mint a normálérték felső határa és az összbilirubin nem nagyobb mint a normálérték felső határa, vagy az AST és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határa, de nem nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese), közepesen súlyos mértékű (az AST és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, de nem nagyobb mint a normálérték felső határának 3-szorosa), vagy súlyosan beszűkült (az AST és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határának 3-szorosa) a májműködés, vagy azokat, akiknél normális a májműködés (az AST és összbilirubin nem nagyobb mint a normálérték felső határa), és az enyhén, vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült májfunkciójú, megfelelő kontroll betegekkel egyeztek, egy nyílt, nem randomizált klinikai vizsgálatba (1012-es vizsgálat) vonták be, az NCI osztályozása szerint.

Az enyhén beszűkült májműködésű betegek (N = 10) a napi kétszer 250 mg krizotinib adagolást követően, dinamikus egyensúlyi állapotban hasonló szisztémás krizotinib-expozíciót mutattak, mint a normál májműködésű betegek (N = 8), ahol a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület átlaga a dinamikus egyensúlyi állapotban, napi expozíció mellett (AUC_{napi}) és a C_{max} 91,1%, illetve 91,2% volt. Nem szükséges a kezdő dózis módosítása az enyhén beszűkült májfunkciójú betegeknél.

A közepesen súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegek (N = 8) a napi kétszer 200 mg krizotinib adagolást követően magasabb szisztémás krizotinib-expozíciót mutattak, mint a normál májműködésű betegek (N = 9), ugyanazon dózisszinten, ahol az AUC_{napi} és a C_{max} geometriai átlaga 150%, illetve 144% volt. Ugyanakkor a szisztémás krizotinib-expozíció a közepesen súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél napi kétszer 200 mg dózisban adva hasonló volt a normál májműködésű betegeknél megfigyelt napi kétszer 250 mg dózisban adotthoz, ahol az AUC_{napi} és C_{max} geometriai átlaga 114%, illetve 109% volt.

A szisztémás krizotinib-expozíció AUC_{napi} és C_{max} paraméterei azoknál a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél (N = 6), akik napi egyszeri 250 mg krizotinib adagot kaptak, körülbelül

64,7%-a, illetve 72,6%-a volt annak, amit a napi kétszeri 250 mg dózist kapó, normál májműködésű betegeknel észleltek.

A krizotinib dózisának módosítása szükséges a közepesen súlyos és súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknel (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Beszűkült veseműködés

Az egykaros 1001-es számú vizsgálatba és 1005-ös számú vizsgálatba enyhe (kreatinin-clearance ≥ 60 ml/perc és < 90 ml/perc) és közepesen súlyos mértékben (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és < 60 ml/perc) beszűkült veseműködésű betegeket vontak be. A kiindulási kreatinin-clearance alapján mért vesefunkciónak a krizotinib megfigyelt átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációjára ($C_{\text{trough, ss}}$) gyakorolt hatását értékelték. Az 1001-es számú vizsgálatban a plazma- $C_{\text{trough, ss}}$ korrigált mértani középértéke enyhén ($N = 35$) és közepesen súlyos mértékben ($N = 8$) beszűkült veseműködésű betegek esetében sorrendben 5,1%-kal, illetve 11%-kal volt magasabb mint a normális vesefunkciójú betegeknel. Az 1005-ös számú vizsgálatban a krizotinib $C_{\text{trough, ss}}$ korrigált mértani középértéke enyhe ($N = 191$) és közepesen súlyos mértékben ($N = 65$) beszűkült veseműködésű csoportok esetében sorrendben 9,1%-kal, illetve 15%-kal volt magasabb mint a normális vesefunkciójú betegeknel. Továbbá, az 1001-es, az 1005-ös és az 1007-es számú vizsgálat adatai alapján készült populációs farmakokinetikai elemzés szerint a kreatinin-clearance nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a krizotinib farmakokinetikájára. A krizotinib-expozíció növekedésének csekély mértéke (5%-15%) miatt enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegek esetében nem javasolt a kezdő dózis csökkentése.

Normál veseműködésű egyénekkel összehasonlítva a súlyos, peritoneális dialízist vagy hemodialízist nem igénylő mértékben beszűkült veseműködésű betegeknel (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a krizotinib AUC_{inf} -értéke 79%-kal, a C_{max} -értéke pedig 34%-kal nőtt. Ha súlyos, peritoneális dialízist vagy hemodialízist nem igénylő mértékben beszűkült veseműködésű betegeknel alkalmazzák a krizotinibet, a krizotinib dózisának módosítása javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Életkor

Az 1001-es, az 1005-ös és az 1007-es számú vizsgálat adatainak populációs farmakokinetikai elemzése szerint az életkornak nincs hatása a krizotinib farmakokinetikájára (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Testtömeg és nem

Az 1001-es, az 1005-ös és az 1007-es számú vizsgálat adatainak populációs farmakokinetikai elemzése szerint a testtömegnek vagy a nemnek nem volt klinikailag jelentős hatása a krizotinib farmakokinetikájára.

Etnikai hovatartozás

Az 1001-es, az 1005-ös és az 1007-es számú vizsgálat adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alapján a várható plazmakoncentráció görbe alatti területe dinamikus egyensúlyi állapotú (AUC_{ss}) (95% CI) 23%-37%-kal magasabb az ázsiai betegek ($n = 523$) körében, mint a nem ázsiai betegeknel ($n = 691$).

Az ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegek körében végzett vizsgálatokban ($n = 1669$) a következő mellékhatásokat legalább 10%-os abszolút különbséggel jelentették ázsiai betegeknel ($n = 753$), mint nem ázsiai betegeknel ($n = 916$): emelkedett transzaminázok, csökkent étvágy, neutropenia és leukopenia. Semmilyen gyógyszer mellékhatást sem jelentettek 15%-os vagy azt meghaladó abszolút különbséggel.

Időskorúak

A betegek ezen alcsoportjára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 és 5.1 pont). Az 1001-es, az 1005-ös és az 1007-es számú vizsgálat adatainak populációs farmakokinetikai elemzése szerint az életkornak nincs hatása a krizotinib farmakokinetikájára.

A szív elektrofiziológiája

A krizotinib QT-távolságot megnyújtó potenciálját olyan ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-betegeknél értékelték, akik naponta kétszer 250 mg krizotinibet kaptak. Három példányban sorozat-EKG-kat készítettek egyetlen adag adása után és dinamikus egyensúlyi állapotban, hogy értékeljék a krizotinib QT-szakaszra gyakorolt hatását. Az EKG-nek a készülék által végzett automata elemzésével az 1619 olyan beteg közül, akiknél legalább 1 EKG-vizsgálatot végeztek a vizsgálat megkezdése után, 34-nél (2,1%) észlelték, hogy a QTcF \geq 500 msec, és 1585 olyan beteg közül, akiknél a vizsgálat megkezdésekor végeztek EKG-vizsgálatot, majd legalább 1 EKG-vizsgálatot végeztek a vizsgálat megkezdése után, 79-nél (5,0%) volt a QTcF kiindulási értékehez viszonyított növekedése \geq 60 msec (lásd 4.4 pont).

Vak módszert alkalmazó manuális EKG-vizsgálatokkal végzett EKG-alvizsgálatot folytattak 52 olyan, ALK-pozitív NSCLC-beteg részvételével, akik naponta kétszer 250 mg krizotinibet kaptak. Tizenegy betegnél (21%) a QTcF a kiindulási értékhez képest \geq 30 msec – < 60 msec-mal, 1 betegnél (2%) a QTcF a kiindulási értékhez képest \geq 60 msec-mal nőtt. A központi tendenciaanalízis azt mutatta, hogy a QTcF kiindulási értékhez viszonyított LS átlagos változásához tartozó 90%-os konfidencia intervallum összes felső korlátja a 2. ciklus 1 napjának összes időpontjában kisebb volt, mint 20 msec. Egy farmakokinetikai/farmakodinámiai analízis arra utalt, hogy összefüggés van a krizotinib plazmakoncentrációja és a QTc között. Továbbá megállapították, hogy a szívfrekvencia csökkenése összefüggésben áll a krizotinib plazmakoncentrációjának növekedésével (lásd 4.4 pont), a maximális átlagos csökkenés 8 óra eltelte után 17,8 ütés/perc volt a 2. ciklus 1. napján.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon legfeljebb 3 hónap időtartamban végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az elsődleges célszervi hatások a gastrointestinalis (hányás, székletváltozások, pangás), a haemopoeticus (csontvelő, hypocellularitás), a cardiovascularis (kevert ioncsatorna-blokkoló, csökkent pulzusszám és vérnyomás, emelkedett bal kamrai végdiasztolés nyomás, QRS és PR-távolság, valamint csökkent myocardialis kontraktilitás) vagy a reprodukciós (testicularis pachyten spermatocya degeneratio, az ovarium folliculusok „single-cell” necrosis) rendszerrel voltak összefüggésben. Az ezekre a leletekre vonatkozó, mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) vagy szubterápiás vagy az AUC-érték alapján számított, humán klinikai expozíciónak legfeljebb 2,6-szerese volt. A további leletek közé tartozott a májra (a hepaticus transzaminázok szintjének emelkedése) és a retinára gyakorolt hatás, valamint a több szervben kialakuló, potenciális phospholipidosis, ezzel összefüggő toxicitás nélkül.

A krizotinib *in vitro* nem volt mutagén a bakteriális reverz mutációs (Ames) tesztben. A krizotinib a kínai hörcsög petefészek sejtéken végzett *in vitro* mikronukleusz tesztben és egy *in vitro* humán lymphocytá kromoszóma aberrációs tesztben aneugénnek bizonyult. Humán lymphocytákon cytotoxicus koncentrációkban a strukturális kromoszóma aberrációk csekély növekedését észlelték. Az aneugenitásra vonatkozó, mellékhatást még nem okozó szint az AUC-érték alapján számított, humán klinikai expozíciónak a 1,8-szerese volt.

A krizotinibbel karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A fertilitásra gyakorolt hatás értékelésére nem végeztek a krizotinibbel specifikus állatkísérleteket. Ugyanakkor a patkányokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei alapján a krizotinib embernél a reprodukciós funkciót és a fertilitást károsító potenciállal rendelkezik. Patkányoknál a 28 napig adott, napi \geq 50 mg/kg-os dózis mellett (ami az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció megközelítőleg 1,1-szerese) a hím reprodukciós traktuson észlelt leletek közé tartozott a testicularis pachyten spermatocya degeneráció. Patkányoknál a 3 napig adott, napi 500 mg/ttkg-os dózis mellett a nőstény reprodukciós traktuson észlelt leletek közé tartozott a petefészek folliculusok egy-egy sejtjét érintő necrosis.

Nem igazolták, hogy vemhes patkányoknál vagy nyulaknál a krizotinib teratogén lenne. Patkányoknál a napi 50 mg/ttkg-os és azt meghaladó dózisoknál a posztimplantációs veszteség növekedett (a

javasolt humán dózis melletti AUC-érték megközelítőleg 0,4-szerese), és a patkányoknál a napi 200 mg/ttkg-os és nyulaknál a napi 60 mg/ttkg-os dózissal jelentkező csökkent magzati testtömeget mellékhatásnak tekintették (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció megközelítőleg 1,2-szerese).

Éretlen patkányoknál a 28 napig, naponta egyszer adott 150 mg/ttkg-os dózis után (ami az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció megközelítőleg 3,3-szerese) a növekvő hosszú csontokban csökkent csontképződést figyeltek meg. Egyéb, a gyermekgyógyászati betegekre veszélyes, potenciális problémát jelentő toxicitásokat nem vizsgáltak fiatal állatokon.

Egy *in vitro* fototoxicitási vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy a krizotinibnek fototoxikus potenciálja lehet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kalciumhidrogén-foszfát
Karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú)
Magnézium-sztearát

Kapszula héj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak
Propilénglikol
Kálium-hidroxid
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

XALKORI 200 mg kemény kapszula

60 db kemény kapszulát tartalmazó HDPE tartály, polipropilén zárással.

10 db kemény kapszulát tartalmazó PVC-fólia buboréksomagolás.

60 db kemény kapszula kartondobozonként.

XALKORI 250 mg kemény kapszula

60 db kemény kapszulát tartalmazó HDPE tartály, polipropilén zárással.

10 db kemény kapszulát tartalmazó PVC-fólia buborécsomagolás.

60 db kemény kapszula kartondobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

XALKORI 200 mg kemény kapszula

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kemény kapszula

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. október 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- ### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a tagállam hatáskörrel rendelkező nemzeti hatóságával az oktatóanyag tartalmát és formáját illetően. Az oktatóanyag végleges szövegezésének összhangban kell állnia az elfogadott alkalmazási előírással.

A forgalomba hozatalkor, valamint azt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egészségügyi szakember, aki előreláthatóan XALKORI-t fog alkalmazni és/vagy rendelni, rendelkezzen oktatócsomaggal.

Az oktatócsomagnak a következőket kell tartalmaznia:

1. Alkalmazási előírás és Betegtájékoztató.
2. Betegeknek szóló brosúra és betegeknek szóló figyelmeztető kártya (azzal a szöveggel, melyet a CHMP elfogadott)

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 200 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg krizotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

XALKORI 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XALKORI 200 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg krizotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

XALKORI 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 200 mg kemény kapszula
krizotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a MAH logója)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 250 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg krizotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

XALKORI 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XALKORI 250 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg krizotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

XALKORI 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 250 mg kemény kapszula
krizotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a MAH logója)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

XALKORI 200 mg kemény kapszula

XALKORI 250 mg kemény kapszula

krizotinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a XALKORI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a XALKORI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a XALKORI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a XALKORI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a XALKORI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A XALKORI egy daganatellenes gyógyszer, amely egy krizotinib nevű hatóanyagot tartalmaz, amit a tüdőrák egyik típusának, az ALK-pozitív nem kissejtes tüdőráknak a kezelésére alkalmaznak, ami egy anaplasztikus limfóma-kináznak (ALK) nevezett génben vagy egy ROS1 nevű génben lévő specifikus átrendeződés vagy hiba következtében jelentkezik.

A XALKORI akkor írható fel Önnek kezdeti kezelésként, ha az Ön tüdőrák betegsége előrehaladott stádiumban van.

A XALKORI akkor írható fel Önnek, ha az Ön betegsége előrehaladott stádiumban van, és a korábbi kezelés nem segített megállítani a betegségét.

A XALKORI lelassíthatja vagy megállíthatja a tüdőrák növekedését. Segíthet összezsugorítani a daganatot.

Ha bármilyen további kérdése van a XALKORI működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a XALKORI szedése előtt

Ne szedje a XALKORI-t

- Ha allergiás a krizotinibre vagy a gyógyszer (6. „Mit tartalmaz a XALKORI” pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A XALKORI szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- Ha közepesen súlyos vagy súlyos májbetegsége van.
- Ha bármikor valamilyen egyéb tüdőbetegsége volt. Bizonyos tüdőbetegségek romolhatnak a XALKORI-kezelés alatt, mivel a XALKORI a kezelés alatt a tüdők gyulladását idézheti elő. A tünetek a tüdőrák okozta tünetekhez hasonlóak lehetnek. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen új vagy súlyosbodó tünete vannak, köztük nehézlégzés vagy légszomj, nyák felköhögésével járó vagy a nélküli köhögés vagy láz.
- Ha egy elektrokardiogram (EKG) után azt mondták Önnek, hogy ingervezetési zavar van a szívében, ami megnyúlt QT-távolság néven ismert.
- Ha alacsony a pulzusszáma.
- Ha valaha gyomor- vagy bélrendszeri problémája volt, mint például kilyukadás (perforáció), vagy ha hasüregi gyulladást okozó betegségek (divertikulitisz) állnak fenn Önnél, vagy ha rákbetegség hasi áttétet okozott Önnél (metasztázis).
- Ha látászavara van (felvillanó fények látása, homályos látás és kettős látás).
- Ha súlyos vesebetegsége van.
- Ha jelenleg az **Egyéb gyógyszerek és a XALKORI** részben felsorolt bármilyen más gyógyszerrel kezelik.

A XALKORI bevétele után azonnal beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön erős gyomor- vagy hasfájást, lázat, hidegrázást, nehézlégzést, gyors szívverést, a látás részleges vagy teljes elvesztését (az egyik vagy mindkét szemén) vagy a székletürítési szokások megváltozását tapasztalja.

Az elérhető adatok többsége olyan betegek esetén áll rendelkezésre, akiknél az ALK-pozitív nem kissejtes tüdőrák egy bizonyos jellegzetes szövettani eredménye (adenokarcinóma) mutatható ki, és egyéb szövettani eredmény esetén korlátozott információ férhető hozzá.

Gyermekek és serdülők

Ezzel a gyógyszerrel gyermekek és serdülők kezelése nem javasolt. Az indikáció nem vonatkozik gyermekekre és serdülőkre.

Egyéb gyógyszerek és a XALKORI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen az alábbi gyógyszerek növelhetik a XALKORI mellékhatásainak kockázatát:

- Klaritromicin, telitromicin, eritromicin, ezek baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- Ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, amelyeket gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak.
- Atazanavir, ritonavir, kobicisztát, amelyeket a HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmaznak.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a XALKORI hatásosságát:

- Fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál, epilepszia elleni gyógyszerek, amelyeket a görcsrohamok kezelésére alkalmaznak.
- Rifabutin, rifampicin, amelyeket a tüdőbaj kezelésére alkalmaznak.
- Lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy gyógynövény-készítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak.

A XALKORI növelheti az alábbi gyógyszerekkel járó mellékhatásokat:

- Alfentanil és egyéb, rövid hatású opiátok, mint például a fentanil (sebészi beavatkozások kapcsán alkalmazott fájdalomcsillapítók).
- Kinidin, digoxin, dizopiramid, amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem, amelyeket szívbetegségek kezelésére alkalmaznak.
- Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, úgynevezett béta-blokkolók, például atenolol, propranolol vagy labetalol.
- Pimozid, amit elmebetegség kezelésére alkalmaznak.
- Metformin, amit cukorbetegség kezelésére alkalmaznak.
- Prokainamid, amit szívritmuszavar kezelésére alkalmaznak.
- Ciszaprid, amit gyomorpanaszok kezelésére alkalmaznak.
- Ciklosporin, szirolimusz és takrolimus, amit transzplantált betegeknél alkalmaznak.
- Ergot-alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin), amit migrén kezelésére alkalmaznak.
- Dabigatrán, egy antikoaguláns, amit véralvadásgátlásra alkalmaznak.
- Kolhicin, amit a köszvény kezelésére alkalmaznak.
- Pravasztatin, amit a koleszterinszint csökkentésére alkalmaznak.
- Klonidin, guanfacin, amit a magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak.
- Meflokin, amit a malária megelőzésére alkalmaznak.
- Pilocarpin, amit a zöldhályog (glaukóma, egy súlyos szembetegség) kezelésére alkalmaznak.
- Antikolinészteráz szerek, amelyet az izmok működésének helyreállítására alkalmaznak.
- Antipszichotikumok, amiket elmebetegség kezelésére alkalmaznak.
- Moxifloxacin, amit a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak.
- Metadon, amit fájdalomcsillapításra és az ópium-függőség kezelésére alkalmaznak.
- Bupropion, amit a depresszió kezelésére és a dohányzásról való leszokás elősegítésére alkalmaznak.
- Efavirenz, raltegravir, amit az emberi immunhiányt okozó vírus (HIV)-fertőzés kezelésére alkalmaznak.
- Irinotekán, ami egy kemoterápiás gyógyszer, és a vastag- és végbélrák kezelésére alkalmaznak.
- Morfin, amit heveny és daganatos fájdalom csillapítására alkalmaznak.
- Naloxon, amit opiátfüggőségben és -megvonási tünetek enyhítésére alkalmaznak.

Ezeket a gyógyszereket a XALKORI-kezelés alatt *kerülnie kell*.

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

Ha XALKORI-t szed a szájon át szedhető fogamzásgátlók alkalmazása alatt, a szájon át szedhető fogamzásgátlók hatástalanok lehetnek.

A XALKORI egyidejű bevétele étellel és itallal

A XALKORI-t beveheti étellel együtt vagy a nélkül is. Ugyanakkor a XALKORI-kezelés ideje alatt *kerülnie kell* a grépfrütlé ivását vagy a grépfrút evését, mivel ezek megváltoztathatják a XALKORI mennyiségét a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bevinné ezt a gyógyszert, ha terhes, ha teherbe eshet vagy ha szoptat.

Javasolt, hogy a XALKORI-kezelés ideje alatt a nők kerüljék a teherbeesést és a férfiak a gyermeknemzést, mert ez a gyógyszer károsíthatja a csecsemőt. Ha bármilyen esélye fennáll annak, hogy az ezt a gyógyszert szedő személy teherbe essen vagy gyermeket nemzzen, akkor neki a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után még legalább 90 napig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia, mivel a XALKORI szedése alatt a szájon át szedhető fogamzásgátlók hatástalanok lehetnek.

Ne szoptasson a XALKORI-kezelés alatt. A XALKORI káros hatással lehet a szoptatott csecsemőre.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a XALKORI szedésének ideje alatt látászavarokat, szédülést és fáradtságot észlel, különösen óvatossá kell lennie, ha gépjárművet vezet és ha gépeket kezel.

A Xalkori nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 200 mg vagy 250 mg kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a XALKORI-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A javasolt adag egy 250 mg-os kapszula, naponta kétszer, szájon át bevéve (a teljes mennyiség 500 mg).
- Egy kapszulát reggel, és egyet este vegyen be.
- A kapszulákat minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban vegye be.
- A grépfrút állandó kerülése mellett a kapszulákat beveheti étellel együtt vagy a nélkül is.
- A kapszulákat egészben nyelje le, és a kapszulákat ne törje össze, ne oldja fel vagy ne nyissa ki.

Ha szükséges, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy naponta kétszer 200 mg-ra csökkenti a szájon át alkalmazott adagot (a teljes mennyiség 400 mg), és ha az adag további csökkentése szükséges, akkor azt naponta egyszer szájon át bevett 250 mg-ra csökkenti. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy véglegesen abbahagyja a kezelést, ha Ön nem képes tolerálni a naponta egyszer szájon át bevett 250 mg XALKORI-t.

Ha az előírtnál több XALKORI-t vett be

Ha véletlenül túl sok kapszulát vett be, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének! Orvosi segítségre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a XALKORI-t

Az, hogy mit kell tennie, ha elfelejt bevenni egy kapszulát, attól függ, hogy mennyi idő van még a következő adagig.

- Ha az Ön következő adagja **6 óra múlva vagy még később esedékes**, vegye be a kihagyott kapszulát, amint eszébe jut. Ezután a következő kapszulát a szokott időben vegye be.
- Ha az Ön következő adagja **6 órán belül esedékes**, ne vegye be a kihagyott kapszulát. Ezután a következő kapszulát a szokott időben vegye be.

A következő kontrollvizsgálat alkalmával mondja el kezelőorvosának, hogy kihagyott egy adagot.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két kapszulát egy időben) a kihagyott kapszula pótlására.

Ha a XALKORI egyik adagjának bevétele után hány, ne vegyen be még egy adagot, hanem csak a következő adagot vegye be a szokásos időben.

Ha idő előtt abbahagyja a XALKORI szedését

Fontos, hogy mindennap szedje a XALKORI-t, amíg kezelőorvosa felírja azt Önnek. Ha nem képes úgy szedni a gyógyszert, ahogy kezelőorvosa előírta Önnek, vagy ha úgy érzi, hogy a továbbiakban már nincs rá szüksége, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal kezelőorvosához kell fordulnia, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli (lásd még 2. pont, „Tudnivalók a XALKORI szedése előtt”):

- **Májelégtelenség**
Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a szokásosnál fáradtabbnak érzi magát, a bőre vagy a szeme fehérvérei besárgulnak, vizelete sötétebb lesz vagy bebarnul (tea színű lesz), hányingere van, hány, vagy csökkent az étvágya, jobb oldali hasi fájdalom van, viszket a bőre, vagy a szokottnál könnyebben kialakuló véraláfutásai vannak. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végezteshet a májműködés ellenőrzésére, és ha ezek az eredmények kórosak, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lecsökkenti a XALKORI adagját vagy leállítja az Ön kezelését.
- **Tüdőgyulladás**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha nehézlégzést észlel, különösen akkor, ha az köhögéssel vagy lázzal jár.
- **A fehérvérsejtek számának csökkenése (beleértve a neutrofil fehérvérsejteket is)**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha lázat vagy fertőzést észlel. A kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el, és ha az eredmény kóros, a XALKORI adagolásának csökkentése mellett dönthet.
- **Szédelgés, ájulás vagy kellemetlen mellkasi érzés**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, melyek a szív elektromos tevékenységében bekövetkező változások (az elektrokardiogramon látható) vagy szívritmuszavar jelei lehetnek. Kezelőorvosa EKG-vizsgálatot végezhet annak érdekében, hogy ellenőrizze, a XALKORI-kezelés alatt nincs probléma a szívével.
- **Részleges vagy teljes látásvesztés egyik vagy mindkét szemem**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen látásvesztést vagy a látás valamilyen megváltozását tapasztalja, például ha rosszul lát az egyik vagy mindkét szemével. Kezelőorvosa leállíthatja a XALKORI-kezelést, és szemész szakorvoshoz küldheti.

A XALKORI további mellékhatásai közé tartozhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 ember közül több mint 1- et érinthet):

- Látásra gyakorolt hatások (felvillanó fények látása, homályos látás vagy kettős látás, ezek gyakran nem sokkal a XALKORI-kezelés elkezdése után kezdődnek).
- Emésztési zavarok, köztük hányás, hasmenés, hányinger.

- Vizenyő (túl sok folyadék a szövetekben, ami a kéz és a láb feldagadását idézi elő).
- Székrekedés.
- A májműködésre jellemző, kóros vérvizsgálati eredmények.
- Csökkent étvágy.
- Fáradtság.
- Szédülés.
- Neuropátia (zsibbadás vagy bizsergés érzése az ízületekben vagy a végtagokban).
- Az érzés megváltozása.
- Hasi fájdalom.
- A vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység).
- Bőrkiütés.
- Csökkent pulzusszám.

Gyakori mellékhatások (10 ember közül legfeljebb 1- et érinthet)

- Emésztési zavar.
- A kreatinin emelkedett szintje a vérben (azt jelezheti, hogy a vesék nem működnek megfelelően).
- Az alkalikus foszfatáz nevű enzim emelkedett szintje a vérben (valamely szerv – különösen a máj, a hasnyálmirigy, a csontok, a pajzsmirigy vagy az epehólyag – működési zavarára vagy sérülésére utal).
- Hipofoszfátémia (a vér alacsony foszfátszintje, amely zavartságot vagy izomgyengeséget okozhat).
- Körülhatárolt folyadékgyülem a veséken belül (veseciszta).
- Ájulás.
- A nyelőcső (özofágusz) gyulladása.
- A tesztoszteron (férfi nemi hormon) szintjének csökkenése.
- Szívelégtelenség.

Nem gyakori mellékhatások (100 ember közül legfeljebb 1- et érinthet):

- A gyomor vagy valamely bélszakasz kilyukadása (perforációja).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a XALKORI-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon és a buborékcsomagoláson feltüntetett „EXP” lejáratidő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejáratidő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne használjon fel egyetlen olyan csomagot sem, amelyik sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a XALKORI?

- A XALKORI hatóanyaga a krizotinib.
- XALKORI 200 mg: 200 mg krizotinib kemény kapszulánként
- XALKORI 250 mg: 250 mg krizotinib kemény kapszulánként
- Egyéb összetevők:
Kapszula tartalma: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), magnézium-sztearát.
Kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid (E171), és vörös vas-oxid (E172).
Jelölőfesték: sellak, propilénlikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a XALKORI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A XALKORI 200 mg kemény zselatin kapszula formájában kerül forgalomba, a kapszula kupakja rózsaszín, a teste fehér, fekete tintával nyomott „Pfizer” felirattal a kupakon és „CRZ 200” felirattal a testen.

A XALKORI 250 mg kemény zselatin kapszula formájában kerül forgalomba, a kapszula kupakja és teste rózsaszín, fekete tintával nyomott „Pfizer” felirattal a kupakon és „CRZ 250” felirattal a testen.

60 db kemény kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolásban és 60 db kemény kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

Česká republika

Pfizer, 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 A.E.
Τηλ.: + 30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.