

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

XALKORI 200 mg hörð hylki  
XALKORI 250 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

XALKORI 200 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af crizotinibi.

XALKORI 250 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af crizotinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hörð hylki.

XALKORI 200 mg hörð hylki  
Hvít ógegnisæ og bleik ógegnisæ hörð hylki, með áletruðu „Pfizer“ á lokinu og „CRZ 200“ á hylkinu.

XALKORI 250 mg hörð hylki  
Bleik ógegnisæ hörð hylki, með áletruðu „Pfizer“ á lokinu og „CRZ 250“ á hylkinu.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

XALKORI einlyfjameðferð er ætluð til:

- Upphafsméðferðar (first-line) hjá fullorðnum við langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer, NSCLC) og tjáir ensímið villivaxtar eítílæxlis kínasa (anaplastic lymphoma kinase, ALK) (ALK-jákvætt)
- Méðferðar hjá fullorðnum við áður meðhöndluðu, langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer, NSCLC) og tjáir ensímið villivaxtar eítílæxlis kínasa (anaplastic lymphoma kinase, ALK) (ALK-jákvætt)
- Méðferðar hjá fullorðnum við ROS1-jákvæðu langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer, NSCLC)

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Méðferð með XALKORI ætti að hefja af og vera undir umsjón læknis með reynslu í lyfjameðferð gegn krabbameini.

## ALK og ROS1 prófun

Nákvæmt og gildað próf fyrir annaðhvort ALK eða ROS1 er nauðsynlegt til að velja sjúklinga til meðferðar með XALKORI (sjá upplýsingar í kafla 5.1 um próf sem notuð voru í rannsóknum á lyfinu).

Annaðhvort ALK-jákvæð eða ROS1-jákvæð niðurstaða fyrir NSCLC skal liggja fyrir áður en meðferð með crizotinibi er hafin. Matið ætti að gera á rannsóknarstofum sem sýnt hafa fram á færni í notkun þeirrar sérhæfðu tækni sem notuð er (sjá kafla 4.4).

## Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun fyrir XALKORI er 250 mg tvisvar á dag (samtals 500 mg á dag), tekið samfellt.

Ef gleymist að taka skammt ætti að taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því, nema innan við 6 klukkustundir séu þar til taka á næsta skammt, en þá á ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Sjúklingar ættu ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist að taka.

## *Skammtaáætlögun*

Nauðsynlegt getur reynst að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta, á grundvelli einstaklingsbundinna öryggisþátta og þoli. Hjá 1772 sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC sem fengu meðferð með crizotinibi í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 3\%$ ) sem tengdust truflun á skömmtun daufkyrningafæð, hækkun á transamínösum, uppköst og ógleði. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 3\%$ ) sem tengdust skammtaminnkun voru hækkun á transamínösum og daufkyrningafæð. Ef skammtaminnkun er nauðsynleg, fyrir sjúklinga sem fá meðferð með crizotinibi 250 mg til inntöku tvisvar á dag, þá skal minnka skammtinn af crizotinibi eins og fram kemur hér að neðan.

- Fyrsta skammtaminnkun: XALKORI 200 mg til inntöku, tvisvar á dag
- Seinni skammtaminnkun: XALKORI 250 mg til inntöku, einu sinni á dag
- Hættið meðferð fyrir fullt og allt ef XALKORI 250 mg til inntöku, einu sinni á dag, þolist ekki

Leiðbeiningar um skammtaminnkun vegna eitúráhrifa á blóðmynd og annarra eitúráhrifa er að finna í töflum 1 og 2. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með minni skammti af crizotinibi en 250 mg tvisvar á dag skal fylgja leiðbeiningunum um skammtaminnkun í töflum 1 og 2.

**Tafla 1. XALKORI skammtaminnkun – eitúráhrif á blóðmynd<sup>a,b</sup>**

CTCAE <sup>c</sup> stig	XALKORI meðferð
3. stig	Gerð hlé á meðferð þar til áhrif hafa minnkað þannig að þau séu $\leq 2$ . stig, haldið síðan áfram meðferð með sömu skömmtun
4. stig	Gerð hlé á meðferð þar til áhrif hafa minnkað þannig að þau séu $\leq 2$ . stig, haldið síðan áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan <sup>d,e</sup>

a. Nema eitifrumnafæð (nema í tengslum við klínísk tilvik, s.s. tækifærissýkingar).

b. Sjá einnig kafla 4.4 og 4.8 varðandi sjúklinga sem fá daufkyrninga- og hvítfrumnafæð.

c. Aukaverkanaviðmið Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

d. Ef eitúráhrifa verður vart á ný skal gera hlé á lyfjagjöf þar til áhrif hafa minnkað þannig að þau séu  $\leq 2$ . stigs, haldið síðan áfram lyfjagjöf með 250 mg einu sinni á dag. Hætta ber XALKORI meðferðinni fyrir fullt og allt ef 4. stigs eitúráhrif taka sig oftar upp.

e. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með 250 mg einu sinni á dag eða hjá þeim sem skammturinn var minnkaður í 250 mg einu sinni á dag skal hætta meðferð meðan á mati stendur.

**Tafla 2. XALKORI skammtaminnkun – önnur eituráhrif en á blóðmynd**

CTCAE <sup>a</sup> stig	XALKORI meðferð
3. eða 4. stigs hækkun á alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat amínótransferasa (ASAT) með $\leq 1$ . stigs heildargallrauða	Gerið hlé á meðferð þar til áhrif hafa minnkað þannig að þau séu $\leq 1$ . stig eða eins og þau voru fyrir meðferð, haldið síðan áfram meðferð með 250 mg einu sinni á dag og aukið síðan í 200 mg tvisvar á dag ef meðferð þolist vel <sup>b,c</sup>
2., 3. eða 4. stigs hækkun á ALAT eða ASAT með samtímis 2., 3. eða 4. stigs hækkun á gallrauða (án gallstíflu eða blóðlýsu)	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Millivefslungnasjúkdómur (interstitial lung disease, ILD)/lungnabólga (pneumonitis) af öllum stigum	Gerið hlé á meðferð ef grunur leikur á að um millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu sé að ræða og hættið meðferð fyrir fullt og allt ef meðferðartengdur millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga greinist <sup>d</sup>
3. stigs lenging QTc	Gerið hlé á meðferð þar til áhrif hafa minnkað þannig að þau séu $\leq 1$ . stig, mælið og leiðréttið blóðsölt ef þörf krefur, haldið síðan áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan <sup>b,c</sup>
4. stigs lenging QTc	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
2. eða 3. stigs hægsláttur <sup>d,e</sup>  Með einkennum, getur verið alvarlegur eða læknisfræðilega marktækur, getur krafist læknismeðferðar	Gerið hlé á meðferð þar til áhrif hafa minnkað þannig að þau séu $\leq 1$ . stig eða þar til hjartsláttartíðnin er komin í eða yfir 60  Metið samhliða gjöf lyfja sem vitað er að valda hægslætti auk blóðþrýstingslækkandi lyfja  Ef samhliða lyfjagjöf er greind sem áhrifavaldur og henni er hætt eða skammtinum breytt, skal halda áfram á fyrri skammti þegar áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu $\leq 1$ . stig eða þegar hjartsláttartíðnin er komin í eða yfir 60  Ef engin samhliða lyfjagjöf greinist sem áhrifavaldur eða ef samhliða lyfjagjöf sem greind er sem áhrifavaldur er ekki hætt eða skammtinum breytt, skal halda áfram með lækkaðan skammt <sup>c</sup> þegar áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu $\leq 1$ . stig eða þegar hjartsláttartíðnin er komin í eða yfir 60
4. stigs hægsláttur <sup>d,e,f</sup>  Lífshættulegar afleiðingar, krefst bráðameðferðar	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt ef engin samhliða lyfjagjöf greinist sem áhrifavaldur  Ef samhliða lyfjagjöf er greind sem áhrifavaldur og henni er hætt eða skammtinum breytt, skal halda áfram með 250 mg einu sinni á dag <sup>c</sup> með tíðu eftirliti þegar áhrifin hafa minnkað, þannig að þau séu $\leq 1$ . stig eða þegar hjartsláttartíðnin er komin í eða yfir 60
4. stigs sjóntruflanir (sjónmissir)	Hætta skal meðferð á meðan alvarlegur sjónmissir er metinn

a. Aukaverkanaviðmið Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

b. Hætta ber XALKORI meðferðinni fyrir fullt og allt ef  $\geq 3$ . stigs eituráhrif taka sig oftar upp. Sjá kafla 4.4 og 4.8.

c. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með 250 mg einu sinni á dag eða hjá þeim sem skammturinn var minnkaður í 250 mg einu sinni á dag skal hætta meðferð meðan á mati stendur.

d. Sjá kafla 4.4 og 4.8.

e. Hjartsláttartíðni undir 60 slögum á mínútu.

f. Hætta skal meðferðinni fyrir fullt og allt ef áhrif taka sig oftar upp.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Crizotinib umbrotar að mestu leyti í lifur. Gæta skal varúðar við meðferð með crizotinibi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá töflu 2 og kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Samkvæmt flokkun National Cancer Institute (NCI) er ekki ráðlagt að aðlaga upphafsskammt crizotinibs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (annaðhvort  $AST > \text{efri mörk eðilegra gilda (ULN)}$  og heildargallrauði  $\leq ULN$  eða sérhvert  $AST\text{-gildi}$  og heildargallrauði  $> ULN$  en  $\leq 1,5 \times ULN$ ). Ráðlagður upphafsskammtur af crizotinibi fyrir sjúklinga með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (sérhvert  $AST\text{-gildi}$  og heildargallrauði  $> 1,5 \times ULN$  og  $\leq 3 \times ULN$ ) er 200 mg tvisvar á dag. Ráðlagður upphafsskammtur af crizotinibi fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sérhvert  $AST\text{-gildi}$  og heildargallrauði  $> 3 \times ULN$ ) er 250 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2). Aðlögun crizotinib skammta samkvæmt Child-Pugh flokkun hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð í upphafi hjá sjúklingum með vægt ( $60 \leq \text{kreatínínúthreinsun } [CL_{cr}] < 90 \text{ ml/mín.}$ ) eða miðlungi alvarlega ( $30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ ml/mín.}$ ) skerta nýrnastarfsemi, þar sem þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki fram á neinar klínískt mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir crizotinibi í jafnvægi hjá þessum sjúklingum. Plasmabéttni crizotinibs getur verið hærri hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr} < 30 \text{ ml/mín.}$ ). Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem þurfa ekki á kviðskilun eða blóðskilun að halda skal aðlaga upphafsskammtinn að 250 mg til inntöku, einu sinni á dag. Út frá mati á öryggi og þoli einstaklingsins eftir a.m.k. 4 vikna meðferð má auka skammtinn í 200 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun í upphafi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun crizotinibs hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Gleypa á hylkin heil, helst með vatni, og á ekki að mylja þau, leysa upp eða opna. Hægt er að taka þau með eða án fæðu. Fordast á greipaldin og greipaldinsafa þar sem hann getur aukið þéttni crizotinibs í plasma; fordast á Jóhannesarjurt (St. John's wort) þar sem hún getur minnkað þéttni crizotinibs í plasma (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir crizotinibi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Mat á ALK- og ROS1-stöðu

Við mat á annaðhvort ALK- eða ROS1-stöðu hjá sjúklingi er mikilvægt að velja fullgilda og áreiðanlega aðferð til að koma í veg fyrir falskt neikvæðar eða falskt jákvæðar greiningar.

### Eituráhrif á lifur

Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á lifur (þ.m.t. banvæn tilvik) af völdum lyfsins hjá sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með lifrarprófum, þ.m.t. ALAT, ASAT og heildargallrauða einu sinni í viku fyrstu 2 mánuði meðferðarinnar, síðan einu sinni í mánuði og eftir því sem klínískt tilefni er til, og ætti eftirlit að vera tíðara ef hækkinin er af alvarleikastigi 2, 3 eða 4. Sjá kafla 4.2 varðandi sjúklinga með hækkuð gildi transamínasa.

## Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Alvarlegur, lífshættulegur eða banvænn meðferðartengdur millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með crizotinibi. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna frá öndunarfarum sem bent geta til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu. Gera skal hlé á meðferð með crizotinibi ef grunur leikur á að um millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu sé að ræða. Hafa skal lyfjatengdan millivefslungnasjúkdóm/ lungnabólgu í huga við mismunagreiningu hjá sjúklingum með millivefslungnasjúkdómlika sjúkdóma, s.s.: lungnabólgu, geislalungnabólgu, ofnæmislungnabólgu, millivefslungnabólgu, bandvefsmýndun í lungum, brátt andnaðarheilkenni (ARDS), lungnablöðrubólgu, lungnaiferðir, lungnabólgu, lungnabjúg, langvinna lungnateppu (COPD), fleiðruútflæði, lungnabólgu af völdum ásvelgingar, berkjubólgu, lokandi berkjungabólgu og berkjuskúlk (bronchiectasis). Útiloka á aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu og hætta á meðferð með crizotinibi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem greinast með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Lenging QT-bils

Lenging QTc hefur sést í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fá meðferð með crizotinibi (sjá kafla 4.8 og 5.2) sem getur leitt til aukinnar hættu á sleglahraðslætti (t.d. Torsade de Pointes) eða skyndidauða. Meta skal ávinning og hugsanlega áhættu af crizotinibi áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með undirliggjandi hæglátt, með sögu um eða tilhneigingu til lengingar QTc, sem taka lyf við hjartsláttartruflunum eða önnur lyf sem vitað er að valda lengingu QT-bils og hjá sjúklingum sem fyrir eru með hjartakvilla og/eða truflanir á blóðsöltum. Gæta skal varúðar við gjöf crizotinibi hjá slíkum sjúklingum og reglubundið eftirlit með hjartarafriti, blóðsöltum og nýrnastarfsemi er nauðsynlegt. Þegar crizotinib er notað skal taka hjartarafrit og mæla blóðsölt (t.d. kalsíum, magnesíum, kalíum) eins skömmu fyrir gjöf á fyrsta skammti og mögulegt er og mælt er með reglubundnu eftirliti með hjartarafriti og blóðsöltum, sérstaklega í upphafi meðferðar ef um er ræða uppköst, niðurgang, vessapurð eða skerta nýrnastarfsemi. Leiðréttið blóðsölt ef þörf krefur. Ef QTc lengist í eða yfir 60 msek. frá upphafsgildi en QTc er <500 msek. skal hætta meðferð með crizotinibi og leita aðstoðar hjartalæknis. Ef QTc lengist í eða yfir 500 msek. skal tafarlaust leita aðstoðar hjartalæknis. Sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2 varðandi sjúklinga þar sem fram kemur lenging QTc.

## Hægsláttur

Greint hefur verið frá hægslætti af öllum orsökum í klínískum rannsóknum hjá 13% sjúklinga sem fá meðferð með crizotinibi. Hægsláttur með einkennum (t.d. yfirliði, sundli, lágþrýstingi) getur komið fyrir hjá sjúklingum sem nota crizotinib. Hugsanlegt er að full verkun crizotinibs á lækkun hjartsláttartíðni náist ekki fyrr en nokkrum vikum eftir að meðferð hefst. Forðast ætti að nota crizotinib ásamt öðrum lyfjum sem leitt geta til hægsláttar (t.d. beta-blokkum, kalsíumgangalokum sem ekki eru af flokki díhýdrópýridína, s.s. verapamíli og diltíazemi, klónidíni og digoxíni) eins og mögulegt er, vegna aukinnar hættu á einkennum hægsláttar. Fylgjast ætti með hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi reglulega. Skammtaaðlögunar er ekki krafist þegar um einkennalausn hægslátt er að ræða. Upplýsingar um meðferð sjúklinga sem fá hægslátt með einkennum má finna í köflunum Skammtar og lyfjagjöf og Aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Hjartabilun

Í klínískum rannsóknum á crizotinibi og við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins var tilkynnt um alvarlega, lífshættulega eða banvæna hjartabilun sem aukaverkun (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með einkennum um hjartabilun (mæði, bjúgur, skyndileg þyngdaraukning vegna vökvauppsöfnunar) hjá sjúklingum sem fá crizotinib, hvort sem þeir eru með hjartasjúkdóma fyrir eða ekki. Íhuga skal að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð, eftir því sem við á, ef slíkra einkenna verður vart.

## Daufkyrninga- og hvítfrumafæð

Mjög algengt var að greint væri frá 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð (12%) í klínískum rannsóknum með crizotinibi hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC. Algengt var að greint væri frá 3. og 4. stigs hvítfrumafæð (3%) (sjá kafla 4.8). Minna en 0,5% sjúklinga fengu daufkyrningafæð með hita í klínískum rannsóknum með crizotinibi. Fylgjast á með heildartalningu blóðfrumna, þ.m.t. mismunatalningu hvítfrumna eftir því sem klínískt tilefni er til, og ætti að endurtaka eftirlitið tíðar ef afbrigðilegar niðurstöður af alvarleikastigi 3 eða 4 koma fram eða ef hita eða sýkingar verður vart (sjá kafla 4.2).

## Rof í meltingarvegi

Tilkynnt var um rof í meltingarvegi í klínískum rannsóknum á crizotinibi. Tilkynnt var um banvæn tilvik rofs í meltingarvegi við notkun crizotinibs eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við notkun crizotinibs hjá sjúklingum sem hafa hættu á rofi í meltingarvegi (t.d. vegna sögu um sarpbólgu, meinvörp í meltingarvegi eða samtímis notkun lyfja sem vitað er að hafa í för með sér hættu á rofi í meltingarvegi).

Hætta skal meðferð með crizotinibi hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarveg. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni um rof í meltingarvegi og ráðleggja þeim að leita tafarlaust ráðgjafar ef slík einkenni koma fram.

## Áhrif á nýru

Í klínískum rannsóknum með crizotinibi sást hækkað kreatínín í blóði og minnkuð úthreinsun kreatíníns hjá sjúklingum. Tilkynnt var um nýrnabilun og bráða nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Einnig komu fram tilvik um dauða, tilvik sem kröfðust blóðskilunar og tilvik um 4. stigs blóðkalíumhækkun. Mælt er með því að fylgst sé með nýrnastarfsemi sjúklinga í upphafi og meðan á meðferð með crizotinibi stendur einkum hjá þeim sem eru með áhættuþætti eða fyrri sögu um skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).

## Skert nýrnastarfsemi

Ef sjúklingar eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og þurfa ekki á kviðskilun eða blóðskilun að halda skal aðlaga skammta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

## Áhrif á sjón

Í klínískum rannsóknum með crizotinibi hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC (n=1722) hefur verið tilkynnt um 4. stigs skerðingu á sjónsviði með sjónmissi hjá 4 (0,2%) sjúklingum. Tilkynnt hefur verið um sjóntaugarvisnun og röskun í sjóntaug sem hugsanlegar ástæður sjónmissis.

Hjá sjúklingum með nýtilkominn alvarlegan sjónmissi (besti árangur við leiðréttingu á sjónskerpu undir 6/60 á öðru eða báðum augum) skal hætta meðferð með crizotinibi (sjá kafla 4.2). Augnlæknir skal framkvæma skoðun sem felur í sér mælingu á besta árangri við leiðréttingu á sjónskerpu, myndatöku á sjónu, mælingu á sjónsviði, sjónhimmusneiðmynd (optical coherence tomography) og öðru mati eins og við á við nýtilkominn alvarlegan sjónmissi. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að leggja megí mat á hættu ef crizotinib meðferð er hafin á ný hjá sjúklingum með alvarlegan sjónmissi. Ákvörðun um hvort hefja skal crizotinib meðferð á ný skal taka mið af hugsanlegum ávinningi fyrir sjúklinginn.

Skoðun hjá augnlækni er ráðlögð ef sjóntruflanir verða viðvarandi eða versna (sjá kafla 4.8).

### Milliverkanir við önnur lyf

Forðast skal samtímis notkun crizotinibs og öflugra CYP3A4 hemla eða öflugra eða miðlungs öflugra CYP3A4 örva (sjá kafla 4.5).

Forðast skal samtímis notkun crizotinibs og CYP3A4 hvarfefna sem hafa þröngt lækningalegt bil (sjá kafla 4.5). Forðast ætti samtímis notkun crizotinibs og annarra lyfja við hægslætti, lyfja sem vitað er að lengja QT-bil og/eða lyfja við hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.4 Lenging QT-bils, Hægsláttur og kafla 4.5).

### Milliverkanir við fæðu

Forðast skal að borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með crizotinib stendur (sjá kafla 4.2 og 4.5)

### Æxli sem ekki eru með kirtlaæxlisvefjagerð

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með ALK-jákvætt og ROS1-jákvætt NSCLC sem ekki er með kirtlaæxlisvefjagerð, þ.m.t. flöguþekjukrabbamein (SCC) (sjá kafla 5.1).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Milliverkanir á lyfjahvörf

#### *Efni sem geta aukið plasmabéttni crizotinibs*

Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf crizotinibs og öflugra CYP3A hemla auki plasmabéttni crizotinibs. Samtímis gjöf staks 150 mg skammts af crizotinibi til inntöku og ketókónazóls (200 mg tvisvar á dag), sem er öflugur CYP3A hemill, leiddi til aukningar á almennri útsetningu fyrir crizotinibi og var flatarmálið undir plasmabéttni-tímaferli frá tíma núll til óendanlegt ( $AUC_{inf}$ ) og hámarks plasmabéttni sem fram kom ( $C_{max}$ ) fyrir crizotinib u.þ.b. 3,2 sinnum hærra og  $C_{max}$  u.þ.b. 1,4 sinnum hærra, í sömu röð, en þegar crizotinib var gefið eitt sér.

Samtímis gjöf endurtekinna skammta af crizotinibi (250 mg einu sinni á dag) og endurtekinna skammta ítrakónazóls (200 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP3A hemill, leiddi til u.þ.b. 1,6-faldrar hækkunar á  $AUC_{tau}$  og 1,3-faldrar hækkunar á  $C_{max}$  við jafnvægi fyrir crizotinib, miðað við þegar crizotinib var gefið eitt sér.

Því ber að forðast samtímis notkun öflugra CYP3A hemla (þar með taldir en ekki takmarkað við atazanavír, ritonavír, kóbicistat, ítrakónazól, ketókónazól, pósakónazól, vorikónazól, klaritrómýcín, telitrómýcín og erýtrómýcín). Nema að hugsanlegur ávinningur fyrir sjúkling sé meiri en áhættan, en í því tilviki skal fylgjast náið með sjúklingum vegna aukaverkana af völdum crizotinibs (sjá kafla 4.4).

Lífeðlisfræðileg lyfjahvarfa (PBPK) líkön spáðu 17% aukningu á AUC við jafnvægi fyrir crizotinib eftir meðferð með miðlungi öflugum CYP3A hemlum, diltiazem eða verapamíl. Því skal gæta varúðar í við samtímis gjöf crizotinibs og miðlungs öflugum CYP3A hemlum.

Greipaldin og greipaldinsafi getur einnig aukið þéttni crizotinibs í plasma og ber að forðast það (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Efni sem geta minnkað plasmabéttni crizotinibs*

Samtímis gjöf endurtekinna skammta af crizotinibi (250 mg tvisvar á dag) og endurtekinna skammta rifampicíns (600 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP3A4 örvi, leiddi til 84% lækkunar á  $AUC_{tau}$  við jafnvægi fyrir crizotinibi og 79% lækkunar á  $C_{max}$  við jafnvægi, miðað við þegar crizotinib var gefið eitt sér. Forðast ætti samtímis notkun öflugra CYP3A örva, þ.m.t. (en ekki einskorðað við) karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín, rifampicín og Jóhannesarjurt (sjá kafla 4.4).



Ekki hefur verið gengið úr skugga um áhrif miðlungs öflugra örva, þ.m.t. (en ekki einskorðað við) efavírenz og rifabútín því skal forðast samtímisgjöf þeirra og crizotinibs (sjá kafla 4.4)

#### *Samtímis gjöf lyfja sem hækka sýrustig í maga*

Vatnsleysanleiki crizotinibs er háður pH-gildinu, þar sem lágt (súrt) pH-gildi leiðir til aukinnar leysni. Gjöf staks 250 mg skammts af crizotinibi eftir meðferð með esómeprazóli 40 mg einu sinni á dag í 5 daga, leiddi til u.þ.b. 10% lækkunar á heildarútsetningu crizotinibs ( $AUC_{inf}$ ) og engra breytinga á hámarksblóðþéttni ( $C_{max}$ ), umfang breytingarinnar á heildarútsetningu hafði ekki klíniska þýðingu. Því er aðlögun upphafsskammts ekki nauðsynleg þegar crizotinib er gefið samtímis lyfjum sem hækka sýrustig í maga (t.d. prótónudæluhæmlum, H<sub>2</sub>-blokkum eða sýrubindandi lyfjum).

#### *Breyting á plasmáþéttni efna af völdum crizotinibs*

Eftir að krabbameinssjúklingar höfðu tekið 250 mg af crizotinibi tvisvar á dag í 28 daga var  $AUC_{inf}$  fyrir midazólami til inntöku 3,7 sinnum hærra en þegar midazólami var gefið eitt sér, sem bendir til þess að crizotinib sé miðlungi öflugur hemill á CYP3A. Því ætti að forðast samtímis gjöf crizotinibs og CYP3A hvarfefna með þröngt lækningalegt bil, þ.m.t. alfentaníl, cisapríð, ciklósporín, ergot afleiður, fentanýl, pímozíð, kínidín, sirolimus og tacrolimus (ekki tæmandi upptalning) (sjá kafla 4.4). Ef samtímis gjöf þessara lyfja er nauðsynleg á að fylgjast náið með sjúklingunum.

*In vitro* rannsóknir bentu til að crizotinib sé hemill á CYP2B6. Því kann crizotinib að auka plasmáþéttni lyfja sem umbrotin eru af CYP2B6 og gefin eru samtímis crizotinibi (t.d. búprópíón, efavírenz).

Rannsóknir sem gerðar voru í lifrarfrumum manna *in vitro* bentu til þess að crizotinib geti örvað ensím sem stjórnast af pregnane X viðtaka (PXR) og sívirkum andróstan viðtaka (CAR) (t.d. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og UGT1A1). Þó kom ekki fram nein virkjun *in vivo* þegar crizotinib var gefið samtímis midazólami, sem er könnunarhvarfefni CYP3A4. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf crizotinibs og lyfja sem einkum eru umbrotin af þessum ensímum. Hafa ber í huga að dregið getur úr virkni getnaðarvarnataflna ef þær eru teknar samtímis crizotinib.

*In vitro* rannsóknir bentu til að crizotinib sé vægur hemill á úridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1 og UGT2B7. Því kann crizotinib að auka plasmáþéttni lyfja sem aðallega eru umbrotin af UGT1A1 (t.d. raltegravír, irinotekan) eða UGT2B7 (t.d. morfín, naloxón).

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn segja fyrir um að crizotinib hamli P-gp í smáþörmum. Því getur gjöf crizotinibs samtímis lyfjum sem eru hvarfefni P-gp (t.d. digoxín, dabigatran, colchicín, pravastátín) aukið lækningalega verkun þeirra og aukaverkanir. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum sem fá crizotinib samtímis þessum lyfjum.

Crizotinib er hemill á OCT1 og OCT2 *in vitro*. Því kann crizotinib að auka plasmáþéttni lyfja sem eru hvarfefni fyrir OCT1 eða OCT2 (t.d. metformín, prókaínamíð).

#### Milliverkanir á lyfjahvörf

Í klínískum rannsóknum sást lengt QT-bil við notkun crizotinibs. Því ber að meta vandlega samtímis notkun crizotinibs og lyfja sem vitað er að lengja QT-bil eða lyfja sem valdið geta Torsades de pointes (t.d. flokkur IA [kínidín, disopýramíð] eða flokkur III [t.d., amiodarón, sótalól, dofetilíð, ibutilíð], metadón, cisapríð, moxifloxacín, geðlyf o.s.frv.). Fylgjast á með QT-bili ef þessi lyf eru gefin samtímis (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynnt hefur verið um hægslátt í klínískum rannsóknum og vegna hættu á alvarlegum hægslætti ber því að gæta varúðar ef crizotinib er notað ásamt öðrum lyfjum sem leitt geta til hægsláttar, (t.d. kalsíumgangablokkar sem ekki eru af flokki díhýdrópýridína svo sem verapamíl og diltíazem, beta-blokkar, klónidín, guanfacín, digoxín, meflokvín, andkólínesterasalyf, pilocarpín) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja ætti konum á barneignaraldri að forðast að verða þungaðar meðan þær fá XALKORI.

Nota á fullnægjandi getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.5).

### Meðganga

XALKORI getur valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Engin gögn liggja fyrir um notkun crizotinibs hjá þunguðum konum. Ekki ætti að nota lyfið á meðgöngu nema klínískt ástand móðurinnar krefjist þess. Upplýsa á þungaðar konur, konur sem verða þungaðar meðan þær fá crizotinib og karlkyns sjúklinga sem fá meðferð og eru makar þungaðra kvenna um hugsanlega áhættu fyrir fósttrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort crizotinib eða niðurbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegrar áhættu fyrir barnið ætti að ráða mæðrum frá brjóstgjöf meðan þær fá XALKORI (sjá kafla 5.3).

### Frjósemi

Forklínískar niðurstöður benda til þess að meðferð með XALKORI geti skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3). Bæði karlar og konur ættu að leita ráðgjafar varðandi varðveislu frjósemi fyrir meðferð.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gæta ber varúðar við akstur og notkun véla, þar sem sjúklingar geta fundið fyrir hægs lætti með einkennum (t.d. yfirlíði, sundli, lágþrýstingi), sjóntruflunum eða þreytu meðan þeir taka XALKORI (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggisupplýsinga

Gögnin sem lýst er hér að neðan endurspeglar áhrif XALKORI á 1669 sjúklinga með ALK-jákvætt langt gengið NSCLC, sem tóku þátt í tveimur slembiröðuðum 3. stigs rannsóknum (rannsóknum 1007 og 1014) og í tveimur rannsóknum þar sem allir fengu sömu meðferð (rannsóknir 1001 og 1005) og á 53 sjúklinga með ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC sem tóku þátt í rannsókn 1001 þar sem allir fengu sömu meðferð, samtals 1722 sjúklingar (sjá kafla 5.1). Upphafsskammtur þessara sjúklinga var 250 mg til inntöku tvisvar á dag samfellt. Í rannsókn 1014 var miðgildi meðferðarlengdar rannsóknarinnar 47 vikur hjá sjúklingum í hópnum sem fékk crizotinib (n=171), miðgildi meðferðarlengdar var 23 vikur hjá sjúklingum sem skiptu yfir í hópinn sem fékk meðferð með crizotinib (n=109) úr hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð. Í rannsókn 1007 var miðgildi meðferðarlengdar rannsóknarinnar 48 vikur hjá sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með crizotinib (n=172). Hjá ALK-jákvæðum NSCLC sjúklingum í rannsóknum 1001 (n=154) og 1005 (n=1063) var miðgildi meðferðarlengdar 57 og 45 vikur, í þeirri röð. Hjá ROS1-jákvæðum NSCLC sjúklingum í rannsókn 1001 (n=53) var miðgildi meðferðarlengdar 101 vika.

Alvarlegustu aukaverkanirnar hjá 1722 sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC voru eiturvekanir á lifur, millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga, daufkyrningafæð og lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanirnar (≥25%) hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC voru sjóntruflanir, ógleði,

niðurgangur, uppköst, bjúgur, hægðatregða, hækkuð gildi transamínasa, þreyta, minnkuð matarlyst, sundl og taugakvilli.

### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá 1772 sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC sem fengu crizotinib í tveimur slembiröðuðum 3. stigs rannsóknum (1007 og 1014) og tveimur klínískum rannsóknum þar sem allir fengu sömu meðferð (1001 og 1005) (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 3\%$ , tíðni af öllum orsökum) sem tengdust truflun á skömmtnu voru daufkyrningafæð (11%), hækkuð gildi transamínasa (7%), uppköst (5%) og ógleði (4%). Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 3\%$ , tíðni af öllum orsökum) sem tengdust því að minnka þurfti skammta voru hækkuð gildi transamínasa (4%) og daufkyrningafæð (3%). Aukaverkanir af öllum orsökum sem tengdust því að meðferð var hætt sáust hjá 302 (18%) sjúklingum, af þeim voru algengastar ( $\geq 1\%$ ) millivefslungnasjúkdómur (1%) og hækkuð gildi transamínasa (1%).

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í töflu 3 eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eða mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Alvarlegustu aukaverkanirnar eru taldar fyrst innan hvers tíðniflokks.

**Tafla 3. Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum með crizotinib (n=1772)**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
<b>Blóð og eitlar</b>	Daufkyrningafæð <sup>a</sup> (22%) Blóðleysi <sup>b</sup> (15%) Hvítfrumnafæð <sup>c</sup> (15%)		
<b>Efnaskipti og næring</b>	Minnkuð matarlyst (30%)	Blóðfosfatlækkun (6%)	
<b>Taugakerfi</b>	Taugakvilli <sup>d</sup> (25%) Bragðtruflanir (21%)		
<b>Augu</b>	Sjónkvillar <sup>e</sup> (63%)		
<b>Hjarta</b>	Sundl <sup>f</sup> (26%) Hægsláttur <sup>g</sup> (13%)	Hjartabilun <sup>h</sup> (1%) Lenging á QT-bili á hjartarafriti (4%) Yfirlið (3%)	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		Millivefslungnasjúkdómur <sup>i</sup> (3%)	
<b>Meltingarfæri</b>	Uppköst (51%) Niðurgangur (54%) Ógleði (57%) Hægðatregða (43%) Kviðverkir <sup>j</sup> (21%)	Vélindabólga <sup>k</sup> (2%) Meltingartruflanir (8%)	Rof í meltingarvegi <sup>l</sup> (<1%)
<b>Lifur og gall</b>	Hækkuð gildi transamínasa <sup>m</sup> (32%)	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði (7%)	Lifrabilun (<1%)
<b>Húð og undirhúð</b>	Útbrot (13%)		
<b>Nýru og þvaggfæri</b>		Blöðrumyndun í nýrum <sup>n</sup> (3%) Hækkað kreatínín í blóði <sup>o</sup> (8%)	Bráð nýrnabilun (<1%) Nýrnabilun (<1%)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Bjúgur <sup>p</sup> (47%) Þreyta (30%)		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Rannsóknarniðurstöður		Lækkun testósteróns í blóði <sup>a</sup> (2%)	

Heiti aukaverkana sem merkja sama læknisfræðilega hugtakið eða ástandið voru sameinuð og skráð sem ein og sama aukaverkun í töflu 3. Heiti sem raunverulega voru tilkynnt í rannsókninni þar til gagnasöfnun var hætt og sem áttu þátt í viðkomandi aukaverkun koma fram innan sviga hér fyri neðan.

- Daufkyrningafæð (daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga).
- Blóðleysi (blóðleysi, lækkun á blóðrauða, fólkorablóðleysi).
- Hvítfrumnafæð (hvítfrumnafæð, fækkun hvíttra blóðkorna).
- Taugakvilli (brunatilfinning, tilfinningartuflun (dysaesthesia), nálarðofi (formication), göngulagstruflun, ofskynnæmi, snertiskynsminnkun (hypoesthesia), slekja (hypotonia), skert hreyfigeta, vöðvarýrnun, vöðvaslappleiki, taugaverkir, taugabólga, útlægur taugakvilli, eituráhrif á taugar (neurotoxicity), nálarðofi (paraesthesia), útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skynhreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, dálkstaugarlömum (peroneal nerve palsy) fjöltaugakvilli, skyntruflun, brunatilfinning í húð).
- Sjónkvillar (tvísýni, baugasýn, ljósfælni, ljósblossar, þokusýn, skert sjónskerpa, birtusýn (visual brightness), sjónskerðing, sjónarofskynjanir, augngrugg (vitreous floaters)).
- Sundl (jafnvægisröskun, sundl, réttstöðusundl, væg vönkun (presyncope)).
- Hægsláttur (hægsláttur, minnkuð hjartsláttartíðni, sinus hægsláttur).
- Hjartabilun (hjartabilun, blóðríkishjartabilun, minnkað útfallsbrot, bilun í vinstri slegli, lungnabjúgur). Í öllum klínískum rannsóknum (n=1722) fengu 19 sjúklingar (1,1%) sem voru meðhöndlaðir með crizotinibi hjartabilun af einhverju stigi, 8 sjúklingar (0,5%) fengu 3. eða 4. stigs hjartabilun og hjá 3 sjúklingum (0,2%) leiddi hún til dauða.
- Millivefslungnasjúkdómur (brátt andnaðarheilkenni (ARDS), lungnablöðrubólga (alveolitis), millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga).
- Kviðverkir (óþægindi í kvið, kviðverkir, verkir í neðri hluta kviðar, verkir í efri hluta kviðar, eymsli í kvið).
- Vélindabólga (vélindabólga, sár á vélinda).
- Rof í meltingarvegi (rof í meltingarvegi, rof í þörmum, rof í digurgirni).
- Hækkuð gildi transamínasa (hækkuð gildi alanínaminótransferasa, hækkuð gildi aspartataminótransferasa, hækkuð gildi gamma-glútamýltransferasa, hækkuð gildi lifrarensíma, óeðlileg lifrarstarfsemi, óeðlileg lifrarpróf, hækkuð gildi transamínasa).
- Blöðrumyndun í nýrum (graftarkyli í nýrum, blöðrumyndun í nýrum, blæðing frá nýrnablöðru, sýking í nýrnablöðru).
- Hækkað kreatínín í blóði (hækkað kreatínín í blóði, minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru).
- Bjúgur (andlitsbjúgur, almennur bjúgur, staðbundin bólga, staðbundinn bjúgur, bjúgur, útlímabjúgur, bjúgur umhverfis augntóttir).
- Lækkun testósteróns í blóði (lækkun testósteróns í blóði, kynkirtlavanseyting, 2. stigs kynkirtlavanseyting).

### Lýsing valinna aukaverkana

#### *Eituráhrif á lifur*

Banvæn eituráhrif á lifur af völdum lyfsins komu upp hjá 0,1% af 1722 sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi í klínískum rannsóknum. Samtímis hækkuð á ALAT og/eða ASAT  $\geq 3 \times$  efri mörk eðlilegra gilda og hækkuð á heildargallrauða  $\geq 2 \times$  efri mörk eðlilegra gilda, án marktækrar hækkunar á alkalískum fosfatasa ( $\leq 2 \times$  ULN), sást hjá færri en 1% sjúklinga sem fengu meðferð með crizotinibi.

Aukning í 3. eða 4. stigs hækkuð á ALAT eða ASAT sást hjá 187 (11%) sjúklingum og 95 (6%) sjúklingum, í þeirri röð. Sautján (1%) sjúklingar þurftu að hætta meðferð fyrir fullt og allt í tengslum við hækkuð gildi transamínasa, sem gefur til kynna að þessi tilvik séu yfirleitt viðráðanleg með skammtabreytingum eins og fram kemur í töflu 2 (sjá kafla 4.2). Í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1014 sást aukning í 3. eða 4. stigs ALAT eða ASAT hækkuð hjá 15% og 8% sjúklinga sem fengu crizotinib á móti 2% og 1% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð. Í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1007 sást aukning í 3. eða 4. stigs ALAT eða ASAT hækkuð hjá 18% og 9% sjúklinga sem fengu crizotinib og 5% og <1% sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð.

Hækkuð gildi transamínasa komu yfirleitt fram innan fyrstu 2 mánaða meðferðarinnar. Í rannsóknum með crizotinibi hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC var miðgildistími fram að upphafi 1. eða 2. stigs hækkunar á gildi transamínasa 23 dagar. Miðgildistími fram að upphafi 3. eða 4. stigs hækkunar á gildi transamínasa var 43 dagar.

Hækkuð gildi transamínasa á 3. og 4. stigi gengu yfirleitt til baka þegar hlé var gert á lyfjagjöf. Í rannsóknum með crizotinibi hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC (n=1722) voru skammtalækkunar vegna hækkunar á gildi transamínasa gerðar hjá 76 (4%) sjúklingum. Sautján (1%) sjúklingar þurftu að hætta meðferð fyrir fullt og allt.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum m.t.t. eituráhrifa á lifur samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.2 og 4.4.

#### *Áhrif á meltingarfæri*

Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri af öllum orsökum sem tilkynnt var um voru ógleði (57%), niðurgangur (54%), uppköst (51%) og hægðatregða (43%). Flestar aukaverkanir voru vægar til í meðallagi alvarlegar. Miðgildistími fram að upphafi ógleði og uppkasta voru 3 dagar og minnkaði tíðni þessara aukaverkana eftir 3 vikur meðferðar. Stuðningsaðgerðir ættu að fela í sér ógleðistillandi lyfjameðferð. Miðgildistímar fram að upphafi niðurgangs og hægðatregðu var 13 og 17 dagar, í þeirri röð. Meðal stuðningsaðgerða vegna niðurgangs og hægðatregðu ætti að vera hefðbundin hægðastillandi eða hægðalosandi lyfjameðferð, eftir því sem við á.

Tilkynnt var um rof í meltingarvegi í klínískum rannsóknum á crizotinibi. Tilkynnt var um banvæn tilvik rofs í meltingarvegi við notkun crizotinibs eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

#### *Lenging á QT-bili*

Í rannsóknum hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC var QTcF (leiðrétt QT með Fridericia-aðferð)  $\geq 500$  msek. skráð hjá 34 (2,1%) af 1619 sjúklingum með minnst eina mælingu með hjartarafriti eftir upphafsmælingu og hámarksaukning fyrir QTcF við upphaf rannsóknar  $\geq 60$  msek. sást hjá 79 (5,0%) af 1585 sjúklingum með upphafsmælingu og minnst eina mælingu með hjartarafriti eftir upphafsmælingu. Greint var frá 3. eða 4. stigs lengingu á QT-bili á hjartarafriti af öllum orsökum hjá 27 (1,6%) af 1722 sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.2).

Í undirrannsókn á hjartarafriti þar sem allir fengu sömu meðferð (sjá kafla 5.2), þar sem notaðar voru blindaðar handvirkar mælingar á hjartarafriti, voru 11 (21%) sjúklingar með aukningu frá QTcF við upphaf rannsóknar um  $\geq 30$  til  $< 60$  msek og 1 sjúklingur (2%) með aukningu frá QTcF við upphaf rannsóknar um  $\geq 60$  msek. Enginn sjúklingur var með hámarks QTcF  $\geq 480$  msek. Miðsæknigreiningin (central tendency analysis) sýndi fram á að stærsta meðalbreytingin frá upphafi rannsóknar fyrir QTcF var 12,3 msek. (95% CI 5,1-19,5 msek., meðaltal minnstu kvaðrata [LS] frá ferveikagreiningu [ANOVA]) og kom fram 6 klst. eftir skammt á 1. degi 2. meðferðarlootu. Öll efri mörk 90% CI fyrir meðalbreytingu á meðaltali minnstu kvaðrata fyrir QTcF við upphaf rannsóknar á öllum tímápunktum á 1. degi 2. meðferðarlootu voru  $< 20$  msek.

Lenging á QT-bili getur leitt til hjartsláttartruflana og er áhættuþáttur fyrir skyndilegum dauða. Lenging á QT-bili getur komið fram á klínískan hátt sem hægsláttur, sundl eða yfirlið. Truflanir á blóðsöltum, vessapurrd og hægsláttur geta enn frekar aukið hættuna á lengingu QT-bils og því er ráðlagt að fylgjast reglulega með hjartarafriti og blóðsöltum hjá sjúklingum sem fá eiturverkanir í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).

#### *Hægsláttur*

Í rannsóknum með crizotinibi hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC fengu 219 (13%) sjúklingar af 1722 sem fengu meðferð með crizotinibi hægslátt af öllum orsökum. Flest tilvikin voru væg. Alls höfðu 259 (16%) af 1666 sjúklingum með minnst eina mælingu á lífsmarki eftir upphafsmælingu hjartsláttartíðni  $< 50$  slög á mínútu.

Samhliðanotkun lyfja sem tengjast hægslætti skal vandlega metin. Sjúklinga sem fá hægslátt með einkennum skal meðhöndla eins og ráðlagt er í köflunum Skammtastærðir og Varnaðarorð og varúðarreglur (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

#### *Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga*

Alvarlegur, lífshættulegur og/eða banvænn meðferðartengdur millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með crizotinibi. Í rannsóknum hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC (n=1722) sást eitthvert stig

millivefslungnasjúkdóms óháð orsakasamhengi hjá 50 (3%) sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinib, meðal annars 18 (1%) sjúklingar með 3. eða 4. stigs sjúkdóm og 8 (<1%) sjúklingar með banvænan sjúkdóm. Samkvæmt óháðri matsgerð á sjúklingum með ALK-jákvætt NSCLC (n=1669) voru 20 (1,2%) sjúklingar með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu, þar af 10 (<1%) sjúklingar banvænan. Þessi tilvik komu yfirleitt upp innan 3 mánaða eftir að meðferð hófst. Fylgjast skal með sjúklingum með lungnaeinkenni sem benda til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu. Útiloka á aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Áhrif á sjón*

Í klínískum rannsóknum á crizotinibi hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC (n=1722) hefur verið tilkynnt um 4. stigs skerðingu á sjónsviði með sjónmissi hjá 4 (0,2%) sjúklingum. Tilkynnt hefur verið um sjóntaugarvisnun og röskun á sjóntaug sem hugsanlegar ástæður sjónmissis (sjá kafla 4.4).

Sjóntruflanir, óháð orsakasamhengi og á öllum stigum, sem fólust oftast í sjónskerðingu, blossasýn, óskýrri sjón og augngruggi, komu fram hjá 1084 (63%) af 1722 sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi. Meðal þeirra 1084 sjúklinga sem fengu sjóntruflanir voru 95% með vægar aukaverkanir. Gera þurfti tímabundið hlé á meðferð hjá 7 (0,4%) sjúklingum og minnka þurfti skammta vegna sjóntruflana hjá 2 (0,1%) sjúklingum. Ekki þurfti að hætta meðferð með crizotinibi fyrir fullt og allt vegna sjóntruflana hjá neinum sjúklingi af þeim 1722 sem fengu meðferð með crizotinibi.

Samkvæmt spurningalistanum um sjónræn einkenni (Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ - ALK)) greindu sjúklingar sem fengu crizotinib í rannsókn 1007 og rannsókn 1014 frá fleiri tilfellum sjóntruflana samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með krabbameinslyfjum. Sjóntruflanirnar komu yfirleitt fram á fyrstu viku lyfjagjafar. Meirihluti sjúklinga í hópnum sem fékk crizotinib í slembiröðuðu 3. stigs rannsóknunum 1007 og 1014 (>50%) greindi frá sjóntruflunum sem þeir fundu fyrir í 4 til 7 daga í hverri viku, sem vörðu í allt að eina mínútu og höfðu væg eða engin áhrif (0 til 3 stig af hámarksstigagjöfinni 10) á athafnir daglegs lífs samkvæmt VSAQ – ALK spurningalistanum.

Augnlæknisfræðileg undirransókn með sértæku augnmati á tilteknum tímapunktum var gerð á 54 sjúklingum með NSCLC sem fengu crizotinib 250 mg tvisvar á dag. Þrjátíu og átta (70,4%) af þessum 54 sjúklingum fundu fyrir aukaverkunum frá augum af einhverjum orsökum samkvæmt flokkun eftir líffærum sem komu fram á meðferðartímanum, af þeim fengu 30 sjúklingar augnskoðun. Hjá þessum 30 sjúklingum var tilkynnt um frávik í augum af einhverju tagi hjá 14 (36,8%) sjúklingum og ekkert óeðlilegt kom fram við augnskoðun hjá 16 (42,1%) sjúklingum. Algengustu niðurstöðurnar komu fram með augnsmásjárskoðun með raufarlampanna (21,1%), augnspeglun (15,8%) og mælingu á sjónskerpu (13,2%). Undirliggjandi frávik og samhliða sjúkdómar sem gátu haft áhrif á niðurstöður augnskoðunarinnar komu fram hjá mörgum sjúklingum og ekki var hægt að sýna fram á óyggjandi orsakatengsl við crizotinib. Engar niðurstöður komu fram sem tengdust frumufjölda í augnvökva eða ertiroða (aqueous flare) í fremra augnhólfi. Engar sjóntruflanir í tengslum við crizotinib virtust tengjast breytingum á bestu leiðréttu sjónskerpu, glerhlaupi, sjónu eða sjóntaug.

Hjá sjúklingum með nýtilkominn 4. stigs sjónmissi skal hætta meðferð með crizotinibi og augnlæknir framkvæma skoðun. Skoðun hjá augnlækni er ráðlögð ef sjónkvillar eru viðvarandi eða versna (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Áhrif á taugakerfi*

Taugakvillar af öllum orsökum samkvæmt skilgreiningunni sem notuð er í töflu 3, komu fram hjá 435 (25%) af 1722 sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi. Einnig var mjög algengt að greint væri frá breytingu á bragðskyni í þessum rannsóknum, sem einkum var af alvarleikastigi 1.

#### *Blöðrumyndun í nýrum*

Flóknar nýrnablöðrur (complex renal cysts) af öllum orsökum komu fram hjá 52 (3%) af 1722 sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi. Staðbundin og ífarandi blöðrumyndun utan

nýrna sást hjá sumum sjúklingum. Íhuga skal reglulegt eftirlit með myndatökum og þvagrannsókn hjá sjúklingum sem mynda nýrnablöðrur.

#### *Daufkyrninga- og hvítfrumnafeð*

Í rannsóknum hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC (n=1722) kom daufkyrningafæð á 3. og 4. stigi fram hjá 212 (12%) sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi. Miðgildistímar fram að upphafi einhvers stigs daufkyrningafæðar voru 89 dagar. Daufkyrningafæð varð til þess að lækka þurfti lyfjaskammtinn eða hætta þurfti meðferð fyrir fullt og allt hjá 3% og <1% sjúklinga, í þeirri röð. Daufkyrningafæð með hita sást hjá undir 0,5% sjúklinga í klíniskum rannsóknum með crizotinibi.

Í rannsóknum hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC (n=1772) kom hvítfrumnafeð á 3. og 4. stigi fram hjá 48 (3%) sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi. Miðgildistímar fram að upphafi einhvers stigs hvítfrumnafeðar voru 85 dagar.

Hvítfrumnafeð varð til þess að lækka þurfti lyfjaskammtinn hjá <0,5% sjúklinga og ekki þurfti að hætta meðferð með crizotinibi fyrir fullt og allt hjá neinum sjúklingi vegna hvítfrumnafeðar.

Í klíniskum rannsóknum með crizotinibi hjá sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC (n=1669) sást breytingar í 3. og 4. stigs hvítfrumna- og daufkyrningafæð hjá 4% og 13%, í þeirri röð.

Fylgjast á með heildartalningu blóðfrumna, þ.m.t. mismunatalningu hvítfrumna eftir því sem klínískt tilefni er til, og ætti að endurtaka eftirlitið tíðar ef afbrigðilegar niðurstöður af alvarleikastigi 3 eða 4 koma fram eða ef hita eða sýkingar verður vart. Sjá kafla 4.2 varðandi sjúklinga þar sem blóðfræðilegar rannsóknaniðurstöður eru óeðlilegar.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Meðhöndlun ofskömmunar lyfsins felst í almennum stuðningsaðgerðum. Ekkert móteitur er til við XALKORI.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf - prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01XE16.

#### Verkunarháttur

Crizotinib er smásameind sem er sértækur hemill á ALK viðtaka týrósín kínasa (ALK receptor tyrosine kinase, RTK) og krabbameinsvaldandi afbrigði hans (þ.e. ALK samruna og tilteknar ALK stökkbreytingar). Crizotinib er einnig hemill á viðtaka fyrir lifrarfrumuvaxtarþátt (Hepatocyte Growth Factor Receptor ; HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) og Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. Í lífefnafræðilegum prófum sýndi crizotinib þéttiháða hömlun á kínasavirkni ALK, ROS1 og c-Met og í frumuprófum hamlar efnið fosfórýleringu og mótar kínasaháðar svipgerðir. Í krabbameinsfrumulínum sem tjá ALK samruna (þ.m.t. skrápdýrs örpíplutengt próteinlíkt 4 [EML4]-ALK og nukleófosmín [NPM]-ALK), ROS1 samrunatilkvik eða mögnun á *ALK* eða *MET* genasetunum sýndi crizotinib öfluga og sértæka hömlun á vexti og örvaði stýrðan frumudauða í æxlisfrumulínum. Crizotinib hefur æxlishefjandi verkun, þ.m.t. áberandi frumufækkandi áhrif á æxli í

músum með ígrædd æxli sem tjá ALK samrunaprótein. Æxlishefjandi verkun crizotinibs er skammtaháð og tengist lyfhrifatengdri hömlun á fosfórýleringu ALK samrunapróteina (þ.m.t. EML4-ALK og NPM ALK) í æxlum *in vivo*. Crizotinib sýndi einnig greinileg æxlishefjandi áhrif í rannsóknnum á millitegundaágræðslu á músum þar sem æxli voru búin til með úrvali NIH-3T3 frumulínnum hannaðar til að tjá ROS1 lykilsamruna sem verður í æxlum í mönnum. Æxlishefjandi áhrif crizotinibs voru skammtaháð og sýndu samsvörun við hemlun ROS1 fosfórýleringu *in vivo*.

### Klínískar rannsóknir

*Áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC – slembiröðuð 3. stigs rannsókn 1014*  
Sýnt var fram á verkun og öryggi crizotinibs til meðferðar á sjúklingum með ALK-jákvætt NSCLC með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi, í alþjóðlegri, slembiraðaðri, opinni rannsókn 1014.

Heildarþýðisgreiningin innihélt 343 sjúklinga með langt gengið ALK-jákvætt NSCLC sem greint var með Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) greiningarsettinu fyrir slembiröðun: 172 sjúklingum var slembiraðað í hópinn sem fékk crizotinib og 171 sjúkling var slembiraðað í hópinn sem fékk krabbameinslyfjameðferð (pemetrexed + carboplatin eða cisplatin í allt að 6 meðferðarlotur). Lýðfræðilegar og sjúkdómatengdar breytur hjá heildarþýðinu voru 62% konur, miðgildi aldurs 53 ár, upphafsgildi færnistigs samvinnuhóps um krabbameinslækningar, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 eða 1 (95%), 51% hvítir og 46% asískir, 4% reykingamenn, 32% fyrrverandi reykingamenn og 64% höfðu aldrei reykt. Sjúkdómseinkennin hjá heildarþýðinu voru meinvörp hjá 98% sjúklinga, hjá 92% sjúklinga voru æxlin af kirtlaæxlisvefjagerð (adenocarcinoma) og 27% sjúklinga höfðu meinvörp í heila.

Sjúklingar gátu haldið meðferð með crizotinibi áfram fram yfir viðmiðunartíma mats á svörun í föstum æxlum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) fyrir framvindu sjúkdómsins samkvæmt ákvörðun rannsakanda ef talið var að sjúklingur hefði klínískan ávinning af meðferðinni. Sextíu og fimm af 89 sjúklingum (73%) sem fengu meðferð með crizotinibi og 11 af 132 sjúklingum (8,3%) sem fengu krabbameinslyfjameðferð héldu meðferð áfram í að minnsta kosti 3 vikur eftir hlutlæga framvindu sjúkdómsins. Sjúklingar sem var slembiraðað í krabbameinslyfjameðferð gátu skipt yfir í meðferð með crizotinibi samkvæmt RECIST-viðmiðunum fyrir framvindu sjúkdómsins sem staðfest var með sjálfstæðri endurskoðun á röntgenmyndum (IRR). Eitt hundrað fjörutíu og fjórir (84%) sjúklingar í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð fengu meðferð með crizotinibi síðar.

Crizotinib lengdi lifun án framvindu sjúkdóms (progression-free survival, PFS) marktækt, sem var meginmarkmið rannsóknarinnar, samanborið við krabbameinslyfjameðferðina samkvæmt mati með IRR. Ávinningurinn af meðferð með crizotinibi fyrir lifun án framvindu sjúkdóms var sá sami í öllum undirhópum grunnbreyta, svo sem aldurs, kyns, kynþáttar, reykingarflokks, tíma frá greiningu, ECOG-færnistiga og tilvist meinvarpa í heila. Tölulegur bati kom fram í heildarlifun (OS) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi, þótt batinn væri ekki tölfræðilega marktækur. Upplýsingar um virkni slembiraðaðrar 3. stigs rannsóknar 1014 eru teknar saman í töflu 4 og Kaplan-Meier ferillinn fyrir PFS og OS er sýndur á mynd 1 og 2, í þeirri röð.



**Tafla 4. Niðurstöður varðandi virkni úr slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1014 (heildarþýðisgreining) hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC\***

Viðbragðsbreyta	Crizotinib n=172	Krabbameinslyfja- meðferð n=171
<b>Lifun án framvindu sjúkdóms (samkvæmt IRR)</b>		
Fjöldi með tilvikum, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Miðgildi PFS í mánuðum (95% CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 <sup>a</sup> (6,8; 8,2)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,45 (0,35; 0,60)	
p-gildi <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Heildarlifun<sup>d</sup></b>		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,76 (0,55; 1,05)	
p-gildi <sup>c</sup>	0,0489	
12-mánaða lífslíkur, <sup>d</sup> % (95% CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
18-mánaða lífslíkur, <sup>d</sup> % (95% CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
48-mánaða lífslíkur, <sup>d</sup> % (95% CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
<b>Hlutlæg svörunartíðni (samkvæmt IRR)</b>		
Hlutlæg svörunartíðni % (95% CI)	74% (67, 81)	45% <sup>e</sup> (37, 53)
p-gildi <sup>f</sup>	<0,0001	
<b>Tímalengd svörunar</b>		
Mánuðir <sup>g</sup> (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Skammstafanir: CI = öryggisbil, HR = áhættuhlutfall, IRR = sjálfstæð endurskoðun á röntgeniðurstöðum, N/n=fjöldi sjúklinga, NR = náðist ekki, PFS = lifun án versunar sjúkdóms, OS = heildarlifun.

\* Lifun án versunar sjúkdóms, hlutlæg svörunartíðni og tímalengd svörunar miðast við lok gagnsöfnunar (*data cutoff date*) 30. nóvember 2013; heildarlifun byggð á síðustu heimsókn sjúklings 30. nóvember 2016, og samsvarar u.þ.b. 46 mánaða miðgildis eftirfylgni.

a. Miðgildi lifunar án framvindu sjúkdóms (PFS) voru 6,9 mánuðir (95% CI: 6,6; 8,3) fyrir pemetrexed/cisplatin (HR=0,49, p-gildi <0,0001 fyrir crizotinib samanborið við pemetrexed/cisplatin) og 7,0 mánuðir (95% CI: 5,9; 8,3) fyrir pemetrexed/carboplatin (HR=0,45; p-gildi <0,0001 fyrir crizotinib samanborið við pemetrexed/carboplatin).

b. Samkvæmt lagskiptu aðhvarfsgreiningarlíkani Cox (Cox proportional hazards stratified analysis).

c. Samkvæmt lagskipta log-rank prófinu (1-hliða).

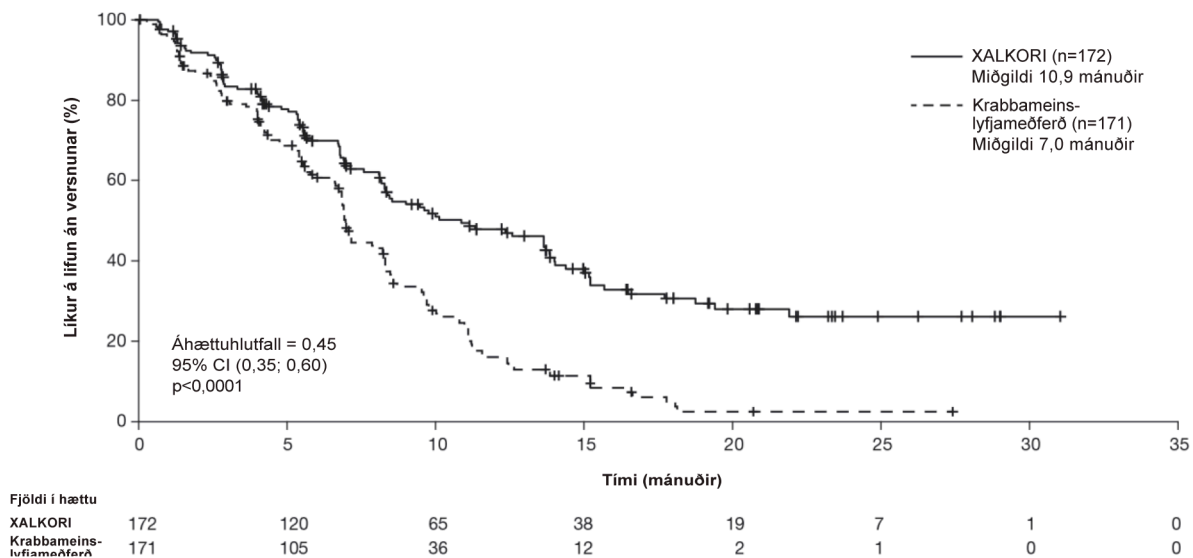
d. Uppfært byggt á lokagreiningu á heildarlifun. Greining á heildarlifun var ekki leiðrétt fyrir hugsanlega truflandi áhrif víxlunar (cross over) (144 [84%] sjúklingar í hópnum sem fék krabbameinslyfjameðferð fengu meðferð með crizotinibi síðar).

e. Svörunartíðni (ORR) var 47% (95% CI: 37, 58) fyrir pemetrexed/cisplatin (p-gildi <0,0001 samanborið við crizotinib) og 44% (95% CI: 32, 55) fyrir pemetrexed/carboplatin (p-gildi <0,0001 samanborið við crizotinib).

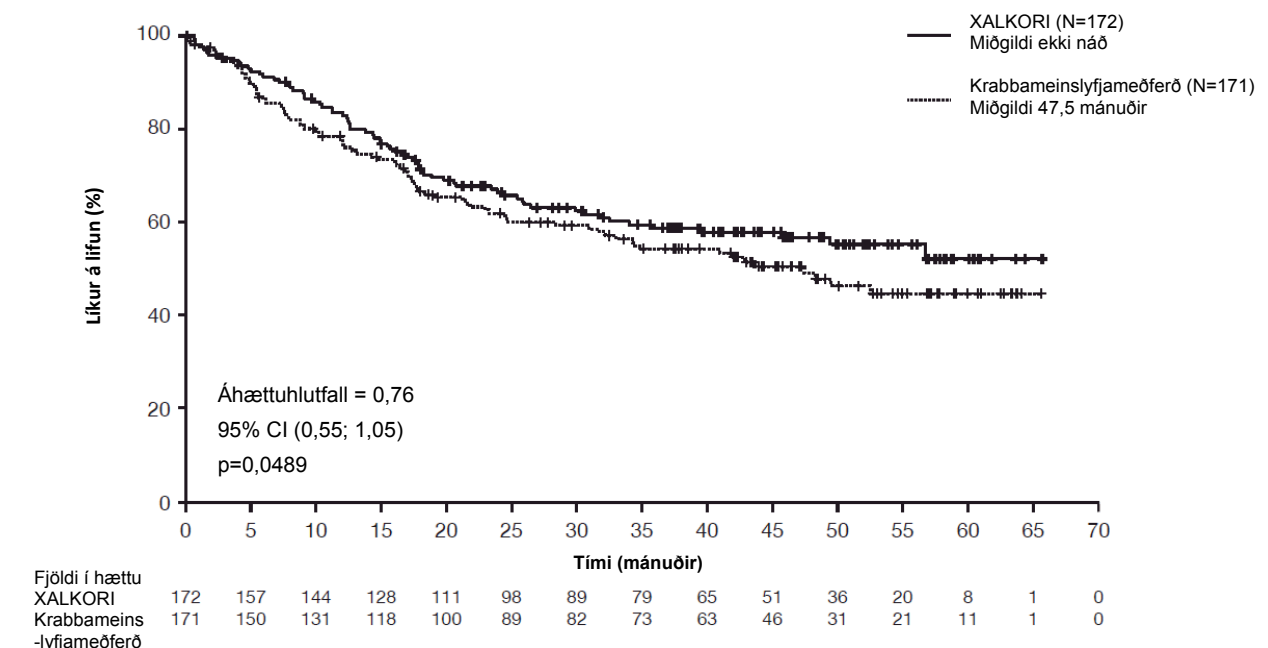
f. Samkvæmt lagskipta Cochran-Mantel-Haenszel prófinu (2-hliða).

g. Metið með Kaplan-Meier aðferðinni.

**Mynd 1. Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versunar sjúkdóms (samkvæmt IRR) eftir meðferðarhópi í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1014 (heildarþýðisgreining) hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC**



**Mynd 2. Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópi í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1014 (heildarþýðisgreining) hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC**



Hjá sjúklingum með áður meðhöndluð meinvörp í heila í upphafi meðferðar, var miðgildi tími til framgangs innan höfuðkúpu (IC-TTP) 15,7 mánuðir hjá hópnum sem fékk crizotinib (n=39) og 12,5 mánuðir hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð (n=40) (HR=0,45 [95% CI : 0,19; 1,07]; 1-hliða p-gildi=0,0315). Hjá sjúklingum sem ekki voru með meinvörp í heila í upphafi meðferðar, náðist miðgildi IC-TTP hvorki hjá hópnum sem fékk crizotinib (n=132) eða hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð (n=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33; 1,45]; 1-hliða p gildi=0,1617).

Upplýsingum um einkenni sem sjúklingar hafa greint frá og heildarlífsgæði (global QOL) var safnað með því að nota EORTC QLQ-C30 spurningalistann og lungnakrabbameinshluta hans (EORTC QLQ-

LC13). Alls höfðu 166 sjúklingar í hópnum sem fékk crizotinib og 163 sjúklingar í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð fyllt út EORTC QLQ-C30 og LC13 spurningalistana í upphafi og a.m.k. einn eftir upphafsheimsóknina. Marktæk aukning á heildarlífsgæðum kom fram hjá hópnum sem fékk meðferð með crizotinibi miðað við hópinn sem fékk krabbameinslyfjameðferð (heildarstigamunur í upphafi meðferðar var 13.8; p-gildi <0,0001).

Tími fram að versnun (TTD) var fyrirfram tilgreindur sem fyrsta tilvik af  $\geq 10$  punkta hækkun á stigum frá upphafi m.t.t. einkenna um brjóstverk, hósta eða mæði samkvæmt mati EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib sýndi fram á ávinning varðandi einkenni með því að lengja marktækt tímamann fram að versnun samanborið við krabbameinslyfjameðferð (miðgildi 2,1 mánuðir á móti 0,5 mánuðum, HR=0,59; 95% CI: 0,45; 0,77; Hochberg-leiðrétt log-rank 2-hliða p-gildi =0,0005).

#### *Áður meðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC – slembiröðuð 3. stigs rannsókn 1007*

Sýnt var fram á verkun og öryggi crizotinibs til meðferðar á sjúklingum með ALK-jákvætt NSCLC með meinvörpum, sem höfðu áður fengið altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi, í alþjóðlegri, slembiraðri, opinni rannsókn 1007.

Heildarþýðisgreiningin innihélt 347 sjúklinga með langt gengið ALK-jákvætt NSCLC sem greint var með Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) greiningarsettinu fyrir slemibiröðun: 173 sjúklingum var slembiraðið í hópinn sem fékk crizotinib og 174 sjúklingum var slembiraðið í hópinn sem fékk krabbameinslyfjameðferð (annaðhvort pemetrexed eða docetaxel). Lýðfræðilegar og sjúkdómatengdar breytur hjá heildarþýðinu voru 56% konur, miðgildi aldurs 50 ár, upphafsgildi ECOG-færnistigs 0 (39%) eða 1 (52%), 52% hvítir og 45% asískir, 4% reykingamenn, 33% fyrrverandi reykingamenn og 63% höfðu aldrei reykt, 93% voru með meinvörp og hjá 93% sjúklinga voru æxlin af kirtlaæxlisvefjagerð (adenocarcinoma).

Sjúklingar gátu haldið meðferð með crizotinibi áfram fram yfir tíma RECIST-viðmiðanna fyrir framvindu sjúkdómsins samkvæmt ákvörðun rannsakanda ef talið var að sjúklingur hefði klínískan ávinning af meðferðinni. Fimmtíu og átta af 84 sjúklingum (69%) sem fengu meðferð með crizotinibi og 17 af 119 sjúklingum (14%) sem fengu krabbameinslyfjameðferð héldu meðferð áfram í að minnsta kosti 3 vikur eftir hlutlæga framvindu sjúkdómsins. Sjúklingar sem var slembiraðið í krabbameinslyfjameðferð gátu skipt yfir í meðferð með crizotinibi samkvæmt RECIST-viðmiðunum fyrir framvindu sjúkdómsins sem staðfest var með IRR.

Crizotinib lengdi lifun án framvindu sjúkdóms marktækt, sem var meginmarkmið rannsóknarinnar, samanborið við krabbameinslyfjameðferðina samkvæmt mati með IRR. Ávinningurinn af meðferð með crizotinibi fyrir lifun án framvindu sjúkdóms var sá sami í öllum undirhópum grunnbreyta, svo sem aldurs, kyns, kynþáttar, reykingarflokks, tíma frá greiningu, ECOG-færnistiga, tilvistar meinvarpa í heila og fyrri meðferðar með EGFR týrósin kínasa hemli (EGFR TKI).

Upplýsingar um virkni rannsóknar 1007 eru teknar saman í töflu 5 og Kaplan-Meier ferlar fyrir PFS og heildarlifun (OS) er sýndur á myndum 4 og 5, í þeirri röð.

**Tafla 5. Niðurstöður varðandi virkni úr slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1007 (heildarþýðisgreining) hjá sjúklingum með áður meðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC\***

Viðbragðsbreyta	Crizotinib n=173	Krabbameinslyfja- meðferð n=174
<b>Lifun án framvindu sjúkdóms (samkvæmt IRR)</b>		
Fjöldi með tilvikum, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tegund tilvika, n (%)		
Versnandi sjúkdómur	84 (49%)	119 (68%)
Dauðsfall án greinilegrar versunar	16 (9%)	8 (5%)
Miðgildi PFS í mánuðum (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 <sup>a</sup> (2,6; 4,3)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,49 (0,37; 0,64)	
p-gildi <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Heildarlifun<sup>d</sup></b>		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,85 (0,66; 1,10)	
p-gildi <sup>c</sup>	0,1145	
6 mánaða lífslíkur, <sup>e</sup> % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
1 árs lífslíkur, <sup>e</sup> % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
<b>Hlutlæg svörunartíðni (samkvæmt IRR)</b>		
Hlutlæg svörunartíðni % (95% CI)	65% (58; 72)	20% <sup>f</sup> (14; 26)
p-gildi <sup>g</sup>	<0,0001	
<b>Tímalengd svörunar</b>		
Miðgildi <sup>e</sup> , mánuðir (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Skammstafanir: CI = öryggisbil, HR = áhættuhlutfall, IRR = sjálfstæð endurskoðun á röntgenniðurstöðum, N/n=fjöldi sjúklinga, PFS = lifun án versunar sjúkdóms, OS = heildarlifun

\* PFS, hlutlæg svörunartíðni og tímalengd svörunar eru miðuð við lok gagnsöfnunar (*data cutoff date*) 30. mars 2012. Heildarlifun eru miðuð við að gagnsöfnun hafi verið hætt 31. ágúst 2015.

a. Miðgildi lifunar án framvindu sjúkdóms (PFS) voru 4,2 mánuðir (95% CI: 2,8; 5,7) fyrir pemetrexed (HR=0,59, p-gildi=0,0004 fyrir crizotinib samanborið við pemetrexed) og 2,6 mánuðir (95% CI: 1,6; 4,0) fyrir dócetaxel (HR=0,30; p-gildi<0,0001 fyrir crizotinib samanborið við dócetaxel).

b. Samkvæmt lagskiptu aðhvarfsgreiningarlíkani Cox.

c. Samkvæmt lagskipta log-rank prófinu (1-hliða).

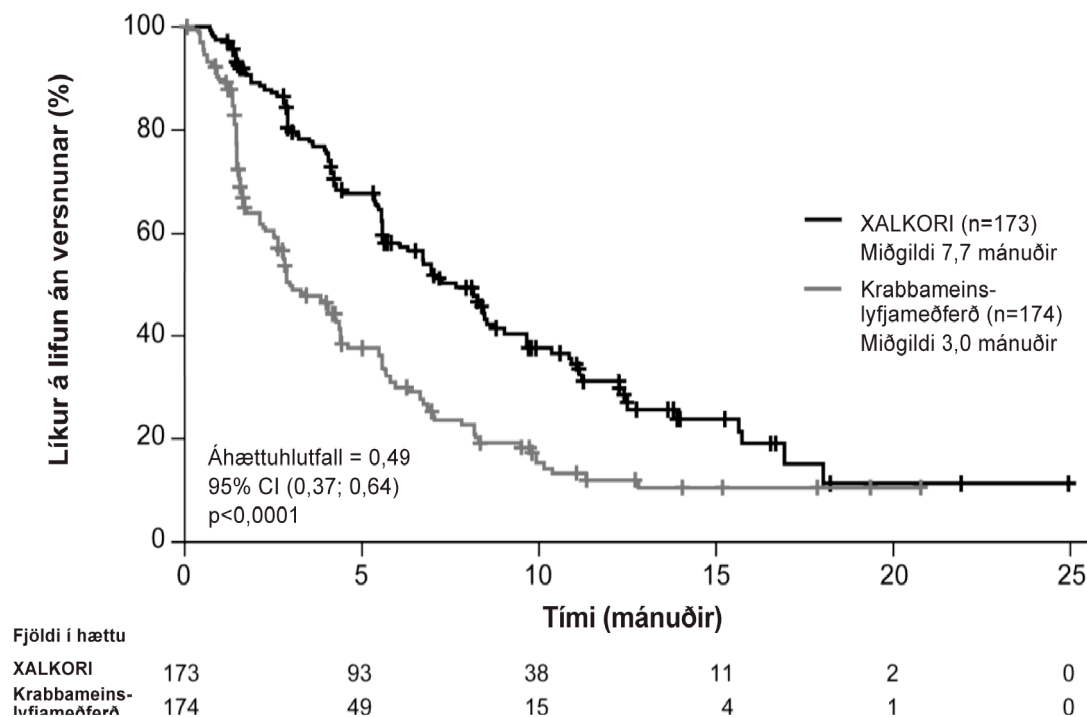
d. Uppfært samkvæmt endanlegri greiningu heildarlifunar. Endanleg greining á heildarlifun var ekki leiðrétt fyrir hugsanlega truflandi áhrif vixlunar (154 [89%] sjúklingar fengu crizotinib meðferð í framhaldi).

e. Metið með Kaplan-Meier aðferðinni.

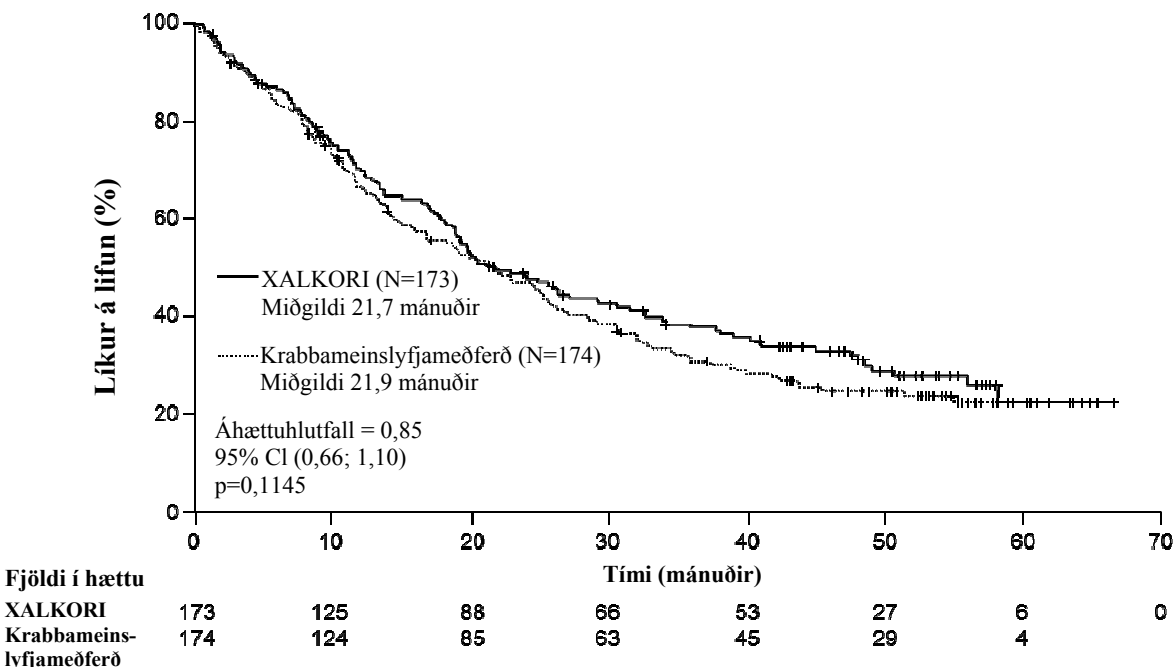
f. Svörunartíðni (ORR) var 29% (95% CI: 21%; 39%) fyrir pemetrexed (p-gildi <0,0001 samanborið við crizotinib) og 7% (95% CI: 2%; 16%) fyrir dócetaxel (p-gildi <0,0001 samanborið við crizotinib).

g. Samkvæmt lagskipta Cochran-Mantel-Haenszel prófinu (2-hliða).

**Mynd 3. Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (samkvæmt IRR) eftir meðferðarhópi í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1007 (heildarþýðisgreining) hjá sjúklingum með áður meðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC**



**Mynd 4. Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópi í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1007 (heildarþýðisgreining) hjá sjúklingum með áður meðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC**



Fimmtíu og tveir (52) sjúklingar sem fengu meðferð með crizotinibi og 57 sjúklingar sem fengu krabbameinslyfjameðferð við áður meðhöndluðum eða ómeðhöndluðum einkennalausum meinvörpum í heila, voru teknir inn í slembiraðaða 3. stigs rannsókn 1007. Hraði sjúkdómshömlunar innan höfuðkúpu (Intracranial Disease Control Rate, IC-DCR) eftir 12 vikur var 65% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi og 46% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með krabbameinslyfjum.

Upplýsingum um einkenni sem sjúklingar hafa greint frá og heildarlífsgæði (global QOL) var safnað með því að nota EORTC QLQ-C30 spurningalistann og lungnakrabbameinshluta hans (EORTC QLQ-LC13) í upphafi (dagur 1, lota 1) og á degi 1 í síðari meðferðarlotum. Alls höfðu 162 sjúklingar í hópnum sem fékk crizotinib og 151 sjúklingur í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð fyllt út EORT QLQ-C30 og LC-13 spurningalistana í upphafi og a.m.k. einn eftir upphafsheimsóknina.

Crizotinib sýndi fram á ávinning varðandi einkenni með því að lengja marktækt tímamann fram að versnun (miðgildi 4,5 mánuðir á móti 1,4 mánuðum) hjá sjúklingum sem greint höfðu frá verkjum í brjósti, mæði eða hósta, samanborið við krabbameinslyfjameðferð (áhættuhlutfall (HR) 0,50; 95% CI: 0,37; 0,66; Hochberg-leiðrétt log-rank 2-hliða p-gildi<0,0001).

Crizotinib sýndi fram á marktækt meiri bata frá upphafi rannsóknar í samanburði við krabbameinslyfjameðferð varðandi hárlós (meðferðarlotur 2-15; p-gildi<0,05), hósta (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,0001), mæði (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,0001), blóðhósta (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,05), verk í handlegg eða öxl (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,0001), verk í brjósti (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,0001) og verki í öðrum líkamshlutum (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,05). Crizotinib hafði í för með sér mun minni versnun frá upphafi rannsóknar á úttaugakvilla (meðferðarlotur 6-20; p-gildi<0,05), kyngingartregðu (meðferðarlotur 5-11; p-gildi<0,05) og sár í munni (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,05) samanborið við krabbameinslyfjameðferð.

Crizotinib jók heildarlífsgæði með því að ná fram marktækt meiri bata frá upphafi rannsóknar í hópnum sem fékk crizotinib samanborið við hópinn sem fékk krabbameinslyfjameðferð (meðferðarlotur 2-20; p-gildi<0,05).

#### *Rannsóknir á einum hópi með langt gengið ALK-jákvætt NSCLC*

Einlyfjameðferð með crizotinibi til meðferðar við langt gengnu ALK-jákvæðu NSCLC var rannsökuð í tveimur fjölpjódlegum rannsóknum þar sem allir fengu sömu meðferð (rannsóknir 1001 og 1005). Af þeim sjúklingum sem teknir voru inn í þessar rannsóknir höfðu þeir sjúklingar sem lýst er hér fyrir neðan áður fengið altæka lyfjameðferð við langt gengnum staðbundnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum. Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var svörunartíðni (objective response rate, ORR) samkvæmt RECIST-viðmiðunum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Alls voru 149 sjúklingar með ALK-jákvætt langt gengið NSCLC, þ.m.t. 125 sjúklingar með áður meðhöndlað ALK-jákvætt langt gengið NSCLC, teknir inn í rannsókn 1001 þegar gagnasöfnun var hætt fyrir greiningar á PFS og ORR. Lýðfræðilegu og sjúkdómstengdu breyturnar voru 50% konur, miðgildi aldurs 51 ár, upphafsgildi ECOG-færnistigs 0 (32%) eða 1 (55%), 61% hvítir og 30% asískir, færri en 1% reykingamenn, 27% fyrrverandi reykingamenn og 72% höfðu aldrei reykt, 94% sjúklinga voru með meinvörp og hjá 98% sjúklinga voru æxlin af kirtlaæxlisvefjagerð. Miðgildi meðferðarlengdar var 42 vikur.

Alls fengu 934 sjúklingar með ALK-jákvætt langt gengið NSCLC meðferð með crizotinibi í rannsókn 1005 þegar gagnasöfnun var hætt fyrir greiningar á PFS og ORR. Lýðfræðilegu og sjúkdómatengdu breyturnar voru 57% konur, miðgildi aldurs 53 ár, upphafsgildi ECOG-færnistigs 0/1 (82%) eða 2/3 (18%), 52% hvítir og 44% asískir, 4% reykingamenn, 30% fyrrverandi reykingamenn og 66% höfðu aldrei reykt, 92% sjúklinga voru með meinvörp og hjá 94% sjúklinga voru æxlin af kirtlaæxlisvefjagerð. Miðgildi meðferðarlengdar var 23 vikur. Sjúklingar gátu haldið áfram meðferð fram yfir tíma RECIST-viðmiðanna fyrir framvindu sjúkdómsins samkvæmt ákvörðun rannsakanda. Sjöttíu og sjö af 106 sjúklingum (73%) héldu áfram meðferð með crizotinibi í a.m.k. 3 vikur eftir hlutlæga framvindu sjúkdómsins.

Tafla 6 sýnir helstu niðurstöður varðandi virkni í rannsóknum 1001 og 1005.

**Tafla 6. Niðurstöður varðandi virkni gegn ALK-jákvæðu langt gengnu NSCLC í rannsóknum 1001 og 1005**

Virknibreyta	Rannsókn 1001 n=125 <sup>a</sup>	Rannsókn 1005 n=765 <sup>a</sup>
Hlutlæg svörunartíðni <sup>b</sup> [% (95% CI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Tími að svörun æxlis [miðgildi (bil)] vikur	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Lengd svörunar <sup>c</sup> [miðgildi (95% CI)] vikur	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Lifun án versunar sjúkdóms <sup>c</sup> [miðgildi (95% CI)] mánuðir	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) <sup>d</sup>
	<b>n=154<sup>e</sup></b>	<b>n=905<sup>e</sup></b>
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Heildarlifun <sup>c</sup> [miðgildi (95% CI)] mánuðir	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Skammstafanir: CI = öryggismörk, N/n=fjöldi sjúklinga.

a. Þegar gagnasöfnun var hætt þann 1. júní 2011 (rannsókn 1001) og 15. febrúar 2012 (rannsókn 1005).

b. Ekki var hægt að meta svörun hjá 3 sjúklingum í rannsókn 1001 og 42 sjúklingum í rannsókn 1005

c. Metið með Kaplan-Meier aðferð

d. Upplýsingar um lifun án versunar sjúkdóms (PFS) úr rannsókn 1005 innihéldu 807 sjúklinga úr öryggisgreiningarþýðinu sem skilgreint var með FISH-greiningunni (þegar gagnasöfnun var hætt þann 15. febrúar 2012).

e. Þegar gagnasöfnun var hætt þann 30. nóvember 2013.

### *ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC*

Einlyfjameðferð með crizotinibi til meðferðar við ROS1-jákvæðu langt gengnu NSCLC var rannsökuð í fjölsetra, fjölþjóðlegri rannsókn 1001 þar sem allir fengu sömu meðferð. Samtals voru 53 sjúklingar með ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC þátttakendur í rannsókninni þegar gagnasöfnun var hætt, þ.m.t. 46 sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við ROS1-jákvæðu langt gengnu NSCLC og takmarkaður fjöldi sjúklinga (n=7) sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð. Aðalendapunktur verkunar var svörunartíðni samkvæmt RECIST-viðmiðunum. Aukaendapunktur voru m.a. TTR, DR, PFS og OS. Sjúklingar fengu crizotinib 250 mg til inntöku tvisvar á dag.

Lýðfræðilegar breytur voru 57% konur; miðgildi aldurs 55 ár; upphafsgildi ECOG-færnistigs 0 eða 1 (98%) eða 2 (2%), 57% hvítir og 40% asískir; 25% fyrrverandi reykingamenn og 75% höfðu aldrei reykt. Sjúkdómseinkennin voru 91% meinvörp, 96% æxli af kirtlaæxlisvefjagerð og 13% með enga fyrri meðferð við sjúkdómi með meinvörpum.

Í rannsókn 1001, þurftu sjúklingar að vera með ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC áður en þátttaka þeirra í klínísku rannsókninni hófst. Hjá flestum sjúklingum var ROS1-jákvætt NSCLC skilgreint með FISH-greiningunni. Miðgildi lengdar meðferðartíma var 101 vika. Fram komu 5 tilvik fullkominnar svörunar og 32 tilvik ófullkominnar svörunar fyrir 70% svörunartíðni (95% CI: 56%, 82%). Miðgildi DR náðist ekki (95% CI: 15,2 mánuðir, NR). Fimmtíu og eitt prósent hlutlægrar svörunar æxlis náðist á fyrstu 8 vikum meðferðar. Miðgildi PFS þegar gagnasöfnun var hætt var 19,3 mánuðir (95% CI: 14,8; NR). Upplýsingar um heildarlifun voru ekki tiltækar þegar gagnasöfnun var hætt.

Upplýsingar um virkni hjá sjúklingum með ROS1-jákvætt langt gengið NSCLC úr rannsókn 1001 er að finna í töflu 7.

**Tafla 7. Niðurstöður varðandi virkni gegn ROS1-jákvæðu langt gengnu NSCLC í rannsókn 1001**

Virknibreyta	Rannsókn 1001 n=53 <sup>a</sup>
Hlutlæg svörunartíðni [% (95% CI)]	70 (56; 82)
Tími að svörun æxlis [miðgildi (bil)] vikur	8 (4; 32)
Lengd svörunar <sup>b</sup> [miðgildi (95% CI)] mánuðir	NR (15,2; NR)
Lifun án versnunar sjúkdóms <sup>b</sup> [miðgildi (95% CI)] mánuðir	19,3 (14,8; NR)

Skammstafanir: CI = öryggismörk, N/n=fjöldi sjúklinga, NR=náðist ekki.

a. Þegar gagnasöfnun var hætt þann 30. nóvember 2014.

b. Metið með Kaplan-Meier aðferð.

#### Æxli sem ekki eru með kirtlaæxlisvefjagerð

Tuttugu og einn sjúklingur með áður ómeðhöndlað og 12 sjúklingar með áður meðhöndlað langt gengið ALK-jákvætt NSCLC æxli sem ekki eru af kirtlaæxlisvefjagerð, tóku þátt í slembiröðuðum 3. stigs rannsóknum 1014 og 1007, í þeirri röð. Undirflokkarnir í þessum rannsóknum voru of litlir til að hægt væri að draga áreiðanlegar ályktanir. Hafa skal í huga að engum sjúklingi með æxli af flöguþekjurgerð var slembiraðað í hópinn sem fékk crizotinib í rannsókn 1007 og engir sjúklingar með flöguþekjukrabbamein tóku þátt í rannsókn 1014 vegna meðferðaráætlunarinnar þar sem pemetrexed er notað sem samanburðarlyf.

Aðeins liggja fyrir upplýsingar frá 45 sjúklingum með áður meðhöndlað NSCLC sem ekki var af kirtlaæxlisvefjagerð (non-adenocarcinoma) þar sem unnt var að meta svörun (þ.m.t. 22 sjúklingar með flöguþekjukrabbamein) í rannsókn 1005. Hlutasvörun sást hjá 20 af 45 sjúklingum með NSCLC sem ekki var af kirtlaæxlisvefjagerð sem samsvarar 44% ORR og 9 af 22 sjúklingum með NSCLC af flöguþekjurgerð sem samsvarar 41% ORR, sem bæði voru minni en ORR sem greint var frá í rannsókn 1005 (54%) hjá öllum sjúklingum.

#### Endurtekin meðferð með crizotinibi

Engar upplýsingar um öryggi og virkni liggja fyrir varðandi endurtekna meðferð með crizotinibi hjá sjúklingum sem fengu crizotinib í fyrri meðferðarlínum.

#### Aldraðir

Af 171 ALK-jákvæðum NSCLC sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1014 voru 22 (13%) 65 ára og eldri og 109 ALK-jákvæðum sjúklingum sem skiptu yfir í hópinn sem fékk meðferð með crizotinib úr hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð voru 26 (24%) 65 ára og eldri. Af 172 ALK-jákvæðum sjúklingum sem fengu meðferð með crizotinibi í slembiraðaðri 3. stigs rannsókn 1007 voru 27 (16%) 65 ára og eldri. Af 154 og 1063 ALK-jákvæðum NSCLC sjúklingum í rannsóknum 1001 og 1005 þar sem allir sjúklingar fengu sömu meðferð, voru 22 (14%) og 173 (16%) 65 ára og eldri, í þeirri röð. Hjá ALK-jákvæðum NSCLC sjúklingum var tíðni aukaverkana almennt svipuð hjá sjúklingum <65 ára og sjúklingum ≥65 ára fyrir utan bjúg og hægðatregðu, sem var oftast greint frá (≥15% munur) í rannsókn 1014 meðal sjúklinga ≥65 ára sem fengu meðferð með crizotinibi. Engir sjúklingar í hópnum sem fékk crizotinib í slembiröðuðu 3. stigs rannsóknum 1007 og 1014 og rannsókn 1005 þar sem allir fengu sömu meðferð voru >85 ára. Einn ALK-jákvæður sjúklingur var >85 ára af 154 sjúklingum í rannsókn 1001 þar sem allir fengu sömu meðferð (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2). Af þeim 53 ROS1-jákvæðu NSCLC sjúklingum í rannsókn 1001 þar sem allir sjúklingar fengu sömu meðferð, voru 15 (28%) 65 ára eða eldri. Engir ROS1-jákvæðir NSCLC sjúklingar voru >85 ára í rannsókn 1001.



## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á XALKORI hjá öllum undirhópum barna við NSCLC (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Þegar crizotinib er frásogað eftir stakan skammt til inntöku á fastandi maga er miðgildistími til að ná hámarksþéttni í plasma 4 til 6 klukkustundir. Með skömmtun tvisvar á dag náðist jafnvægi innan 15 daga. Algert aðgengi crizotinibs var ákvarðað 43% eftir gjöf staks 250 mg skammts til inntöku.

Fiturík máltíð dró úr  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  fyrir crizotinib um u.þ.b. 14% þegar heilbrigðum sjálfbodaliðum var gefinn stakur 250 mg skammtur. Gefa má crizotinib með eða án fæðu (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Margfeldis meðaltal (geometric mean) dreifingarrúmmáls ( $V_{ss}$ ) crizotinibs var 1.772 l eftir gjöf 50 mg skammts í bláæð, sem bendir til mikillar dreifingar frá plasma til vefja.

Binding crizotinibs við prótein í mannplasma *in vitro* er 91% og er óháð þéttni lyfsins. *In vitro* rannsóknir benda til þess að crizotinib sé hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp).

### Umbrot

*In vitro* rannsóknir sýndu að CYP3A4/5 eru helstu ensím sem taka þátt í úthreinsun crizotinibs vegna umbrots. Helstu umbrotsleiðir hjá mönnum eru oxun píperidín-hringsins í crizotinib laktam og *O*-dealkýling, sem fylgt er eftir af fasa 2 samtengingu *O*-dealkýleraðra niðurbrotsefna.

*In vitro* rannsóknir á mannaliframmíkrósómum hafa sýnt að crizotinib er tímaháður hemill á CYP2B6 og CYP3A (sjá kafla 4.5). *In vitro* rannsóknir benda til þess að ólíklegt sé að hömlun crizotinibs á umbroti lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 valdi klínískum milliverkunum.

*In vitro* rannsóknir sýndu að crizotinib er vægur hemill á UGT1A1 og UGT2B7 (sjá kafla 4.5). Hins vegar bentu *in vitro* rannsóknir til þess að ólíklegt sé að hömlun crizotinibs á umbroti lyfja sem eru hvarfefni fyrir UGT1A4, UGT1A6 eða UGT1A9 valdi klínískum milliverkunum.

*In vitro* rannsóknir á mannalifrarfrumum benda til þess að ólíklegt sé að örvun crizotinibs á umbroti lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP1A2 valdi klínískum milliverkunum.

### Brotthvarf

Eftir staka skammta af crizotinibi var sýnilegur helmingunartími þess í plasma hjá sjúklingum 42 klukkustundir.

Eftir að heilbrigðum sjálfbodaliðum var gefinn stakur 250 mg skammtur af geislamerktu crizotinibi var 63% af skammtinum endurheimt í hægðum og 22% í þvagi. Óbreytt crizotinib í hægðum var u.þ.b. 53% af gefnum skammti og óbreytt crizotinib í þvagi var u.þ.b. 2,3% af gefnum skammti.

### Samtímis gjöf crizotinibs og lyfja sem eru hvarfefni fyrir flutningsprótein

Crizotinib er hemill á P-glýkóprótein (P-gp) *in vitro*. Því er hugsanlegt að crizotinib geti valdið hækkun á plasmáþéttni lyfja sem gefin eru samtímis og eru hvarfefni fyrir P-gp (sjá kafla 4.5).

Crizotinib er hemill á OCT1 og OCT2 *in vitro*. Því kann crizotinib að auka plasmabættni lyfja sem eru hvarfefni fyrir OCT1 eða OCT2 (metformín, prókainamíð) (sjá kafla 4.5).

Crizotinib hamlar hvorki upptökuflutningspróteinunum lífræn anjón flutningspólýpeptíð (OATP)1B1 eða OATP1B3 í mannalífur né upptökuflutningspróteinunum lífræn anjón flutningsefni (OAT)1 eða OAT3 í nýrum við klínískt marktæka þéttu *in vitro*. Því er ólíklegt að hömlun crizotinibs á upptöku í lifur eða nýrum á lyfjum sem eru hvarfefni fyrir þessi flutningsprótein valdi klínískum milliverkunum.

#### Áhrif á önnur flutningsprótein

Crizotinib er ekki hemill á BSEP við klínískt marktæka þéttu *in vitro*.

#### Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Crizotinib umbrotar að mestu leyti í lifur. Sjúklingar með vægt (annaðhvort  $AST > ULN$  og heildargallrauði  $\leq ULN$  eða sérhvert  $AST$ -gildi og heildargallrauði  $> ULN$  en  $\leq 1,5 \times ULN$ ), miðlungs (sérhvert  $AST$ -gildi og heildargallrauði  $> 1,5 \times ULN$  og  $\leq 3 \times ULN$ ) eða alvarlega (sérhvert  $AST$ -gildi og heildargallrauði  $> 3 \times ULN$ ) skerta lifrarstarfsemi með samsvarandi viðmið fyrir væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi, voru skráðir í opna klíniska rannsókn án slembiröðunar (rannsókn 1012) byggðri á flokkun NCI.

Eftir meðferð með crizotinib 250 mg tvisvar á dag sýndu sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (N=10) svipaða altæka útsetningu fyrir crizotinib við jafnvægi og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (N=8), þar sem hlutföll margfeldismeðaltala flatarmáls undir plasmabættu-tímaferli sem dagleg útsetning við jafnvægi ( $AUC_{daily}$ ) og  $C_{max}$  voru 91,1% og 91,2%, í sömu röð. Ekki er ráðlagt að aðlaga upphafsskammta sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi.

Eftir meðferð með crizotinib 200 mg tvisvar á dag sýndu sjúklingar með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (N=8) aukna altæka útsetningu fyrir crizotinib samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (N=9) við sama skammt, þar sem hlutföll margfeldismeðaltala fyrir  $AUC_{daily}$  og  $C_{max}$  voru 150% og 144%, í sömu röð. Hins vegar var altæk útsetning fyrir crizotinib hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi við 200 mg skammt tvisvar á dag sambærileg þeirri sem sást hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi við 250 mg skammt tvisvar á dag, þar sem hlutföll margfeldismeðaltala fyrir  $AUC_{daily}$  og  $C_{max}$  voru 114% og 109%, í sömu röð.

Altæk útsetning fyrir crizotinib hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (N=6) við 250 mg skammt einu sinni á dag var u.þ.b. 64,7%  $AUC_{daily}$  og 72,6%  $C_{max}$  af þessum breytum hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu 250 mg skammt tvisvar á dag.

Ráðlagt er að aðlaga skammt crizotinibs þegar crizotinib er gefið sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Sjúklingar með vægt ( $60 \leq CL_{cr} < 90$  ml/mín.) eða miðlungi alvarlega ( $30 \leq CL_{cr} < 60$  ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi voru skráðir í rannsóknir 1001 og 1005, þar sem allir fengu sömu meðferð. Áhrif nýrnastarfsemi, sem mæld voru með  $CL_{cr}$  við grunnlínu, á merkjanlegan lágstyrk ( $C_{trough, ss}$ ) crizotinibs við stöðugt ástand voru metin. Í rannsókn 1001 var aðlagað margfeldismeðaltal  $C_{trough, ss}$  í plasma hjá sjúklingum með vægt (n=35) og miðlungi alvarlega (n=8) skerta nýrnastarfsemi 5,1% og 11% hærra, í sömu röð, en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Í rannsókn 1005 var aðlagað margfeldismeðaltal  $C_{trough, ss}$  crizotinibs hjá sjúklingum með vægt (n=191) og miðlungi alvarlega (n=65) skerta nýrnastarfsemi 9,1% og 15% hærra, í þeirri röð, en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þar að auki sýndi þýðisgreining á lyfjahlvörfum úr rannsóknum 1001, 1005 og 1007 fram á að  $CL_{cr}$  hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf crizotinibs. Vegna lítillar aukningar á útsetningu crizotinibs (5%-15%), er ekki mælt með aðlögun upphafsskammts hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Eftir gjöf á stökum 250 mg skammti hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr} < 30$  ml/mín.) sem þurfa ekki á kviðskilun eða blóðskilun að halda jökst  $AUC_{inf}$  fyrir crizotinibi um 79% og  $C_{max}$  um 34%, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögun er ráðlögð þegar crizotinib er gefið sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem ekki þurfa á kviðskilun eða blóðskilun að halda (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Aldur*

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr rannsóknum 1001, 1005 og 1007, hefur aldur engin áhrif á lyfjahvörf crizotinibs (sjá kafla 4.2 og 5.1).

#### *Líkamsþyngd og kyn*

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr rannsóknum 1001, 1005 og 1007, hafa líkamsþyngd og kyn engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf crizotinibs.

#### *Kynþáttur*

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr rannsóknum 1001, 1005 og 1007 var áætlað flatarmál undir plasmáþéttni-tímaferli við stöðugt ástand ( $AUC_{ss}$ ) (95% CI) 23%-37% hærra hjá sjúklingum af asískum uppruna ( $n=523$ ) heldur en hjá sjúklingum sem ekki voru af asískum uppruna ( $n=691$ ). Í rannsóknum á sjúklingum með ALK-jákvætt langt gengið NSCLC ( $n=1669$ ) var greint frá eftirfarandi aukaverkunum með tölulegan mismun sem var  $\geq 10\%$  hjá sjúklingum af asískum uppruna ( $n=753$ ) heldur en hjá sjúklingum sem ekki voru af asískum uppruna ( $n=916$ ): hækkun transamínasa, minnkuð matarlyst, dauðkyrningafæð og hvítkornafæð. Ekki var greint frá aukaverkunum með tölulegan mismun sem var  $\geq 15\%$ .

#### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þennan undirhóp sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1). Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr rannsóknum 1001, 1005 og 1007, hefur aldur engin áhrif á lyfjahvörf crizotinibs.

#### Áhrif á raflífeðlisfræði hjartans

Hugsanleg áhrif crizotinibs til lengingar á QT-bili voru metin hjá öllum sjúklingum með annaðhvort ALK-jákvætt eða ROS1-jákvætt NSCLC sem fengu 250 mg af crizotinibi tvisvar á dag. Endurtekin hjartarafrit voru tekin í þríriti eftir stakan skammt og við jafnvægi til að meta áhrif crizotinibs á QT-bil. Þrjátíu og fjórir af 1619 sjúklingum (2,1%) með minnst eina mælingu með hjartariti eftir upphafsmælingu reyndust hafa QTcF  $\geq 500$  msek. og 79 af 1585 sjúklingum (5,0%) með upphafsmælingu og minnst eina mælingu með hjartarafriti eftir upphafsmælingu sýndu aukningu frá QTcF við upphaf rannsóknar um  $\geq 60$  msek, samkvæmt sjálfvirkum úrlestri hjartarafrita (sjá kafla 4.4).

Undirannsókn með hjartarafriti þar sem notaðar voru blindaðar handvirkar mælingar á hjartarafriti var gerð á 52 sjúklingum með ALK-jákvætt NSCLC sem fengu crizotinib 250 mg tvisvar á dag. Ellefu (21%) sjúklingar voru með aukningu frá QTcF við upphaf rannsóknar um  $\geq 30$  til  $< 60$  msek og einn sjúklingur (2%) var með aukningu frá QTcF við upphaf rannsóknar um  $\geq 60$  msek. Enginn sjúklingur var með hámarks QTcF  $\geq 480$  msec. Miðsæknigreiningin sýndi fram á að öll efri mörk 90% CI fyrir meðalbreytingu á meðaltali minnstu kvaðrata frá QTcF við upphaf rannsóknar á öllum tímamörkum á 1. degi 2. meðferðarlootu voru  $< 20$  msek. Greining á lyfjahvörfum/lyfhrifum gaf til kynna samband milli þéttni crizotinibs í plasma og QTc. Að auki reyndist lækkuð hjartsláttartíðni tengjast aukinni þéttni crizotinibs í plasma (sjá kafla 4.4), með hámarks meðallækkun um 17,8 slög á mínútu eftir 8 klst. á 1. degi 2. meðferðarlootu.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá rottum og hundum í allt að 3 mánuði voru helstu áhrif á líffæri tengd meltingarfærum (uppköst, breytingar á hægðum, teppa), blóðmyndun (frumufækkun í beinmerg), hjarta og æðum (blokkun ýmissa jónaganga, minnkuð hjartsláttartíðni og blóðþrýstingur, aukinn þrýstingur í vinstra slegli í lok hlébilis (LVEDP), lengd QRS og PR bil,

minnkuð samdráttargeta hjartavöðva) og æxlunarfærum (eyðing sáðfrumna á pachytene stigi í eistum, drep í stökum frumum í eggþúum). Þétni þar sem engin merkjanleg skaðleg áhrif koma fram (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) fyrir þessi áhrif var ýmist lægri en lækningaleg þétni (subtherapeutic) eða allt að 2,6 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC. Meðal annarra niðurstaðna voru áhrif á lifur (hækkuð gildi transamínasa) og sjónhimnu og hugsanleg hækkun á þétni fosfólípíða í ýmsum líffærum án tengdra eituráhrifa.

Crizotinib olli ekki stökkbreytingum í *in vitro* stökkbreytingaprófi hjá bakteríum (Ames). Crizotinib olli litningabrengli í *in vitro* örkjarnaprófi í frumum úr eggjastokkum kíverskra hamstra og í *in vitro* prófi fyrir litningabrengl í eitilfrumum manna. Lítilsháttar aukning sást á röskun á byggingu litninga í eitilfrumum manna við þétni sem hefur frumudrepani áhrif. NOAEL fyrir litningabrengl var u.þ.b. 1,8 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum crizotinibs.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif crizotinibs á frjósemi hjá dýrum, en á grundvelli niðurstaðna úr rannsóknum á eituráhrifum endurtekinnna skammta hjá rottum er crizotinib talið geta skert starfsemi æxlunarfæra og frjósemi hjá mönnum. Meðal niðurstaðna úr rannsóknum á æxlunarfærum hjá karlkyns rottum sem fengu  $\geq 50$  mg/kg/dag í 28 daga (u.þ.b. 1,1-föld klínísk útsetning hjá mönnum, byggt á AUC) var eyðing sáðfrumna á pachytene stigi í eistum. Meðal niðurstaðna úr rannsóknum á æxlunarfærum hjá kvenkyns rottum sem fengu 500 mg/kg/dag í 3 daga var drep í stökum frumum í eggþúum.

Crizotinib reyndist ekki hafa vanskapani áhrif hjá þunguðum rottum og kaninum. Tap fósturvísa eftir hreiðrun (postimplantation loss) hjá rottum var aukið við skammta  $\geq 50$  mg/kg/dag (u.þ.b. 0,4 sinnum AUC við ráðlagða skammta fyrir menn) og minnkuð fósturþyngd var talin aukaverkun hjá rottum við skammta sem námu 200 mg/kg/dag og hjá kaninum við skammta sem námu 60 mg/kg/dag (u.þ.b. 1,2 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC).

Hjá óþroskuðum rottum sem fengu 150 mg/kg/dag einu sinni á dag í 28 daga (u.þ.b. 3,3-föld klínísk útsetning hjá mönnum, byggt á AUC), sást minnkuð beinmyndun í löngum, vaxandi beinum. Önnur eituráhrif sem gætu skipt máli fyrir börn hafa ekki verið metin hjá ungum dýrum.

Niðurstöður *in vitro* rannsóknar á eituráhrifum vegna útsetningar fyrir ljósi sýndu að crizotinib gæti hugsanlega haft slík eituráhrif.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkjanna

Vatnsfrí kísilkvoða

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrítt kalsíum hýdrógen fosfat

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Magnesíum sterat.

#### Hylkisssel

Gelatin

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnóxið (E172).

#### Prentblek

Shellac

Própýlen glýkól

Kalíum hýdroxíð

Svart járnnoxíð (E172).

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

### XALKORI 200 mg hörð hylki

Glös úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með loki úr pólýprópýleni sem innihalda 60 hörð hylki. PVC/þynnupakkningar sem innihalda 10 hörð hylki.

Hver askja inniheldur 60 hörð hylki.

### XALKORI 250 mg hörð hylki

Glös úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með loki úr pólýprópýleni sem innihalda 60 hörð hylki. PVC/þynnupakkningar sem innihalda 10 hörð hylki.

Hver askja inniheldur 60 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

### XALKORI 200 mg hörð hylki

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

### XALKORI 250 mg hörð hylki

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. október 2012.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júlí 2016.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal gera samkomulag við lyfjafyrirvöld um innihald og framsetningu fræðsluefnis. Endanlegt orðalag sem notað er í fræðsluefninu skal vera í samræmi við samþykkan lyfjatexta.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gera má ráð fyrir að noti og/eða ávísi XALKORI fái fræðsluefni um lyfið við markaðssetningu þess og hafi aðgang að því eftirleiðis.

Innihald fræðsluefnisins skal vera:

1. Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðill
2. Bæklingur fyrir sjúklinga sem inniheldur sjúklingakort (texti samþykktur af CHMP)



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI FYRIR GLAS**

**1. HEITI LYFS**

XALKORI 200 mg hörð hylki  
crizotinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg crizotinib

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/793/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

XALKORI 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

XALKORI 200 mg hörð hylki  
crizotinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg crizotinib.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/793/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

XALKORI 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

XALKORI 200 mg hörð hylki  
crizotinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG (sem MLH logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI FYRIR GLAS**

**1. HEITI LYFS**

XALKORI 250 mg hörð hylki  
crizotinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg crizotinib

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/12/793/004

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

XALKORI 250 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

XALKORI 250 mg hörð hylki  
crizotinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg crizotinib.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/793/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

XALKORI 250 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

XALKORI 250 mg hörð hylki  
crizotinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG (sem MLH logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**XALKORI 200 mg hörð hylki**  
**XALKORI 250 mg hörð hylki**  
Crizotinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um XALKORI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota XALKORI
3. Hvernig nota á XALKORI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á XALKORI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um XALKORI og við hverju það er notað**

XALKORI er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið crizotinib sem er notað hjá fullorðnum sjúklingum til meðferðar á tegund lungnakrabbameins sem nefnist lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) og hefur tiltekna umröðun eða galla í annaðhvort geni fyrir prótein sem nefnist anaplastic lymphoma kínasi (ALK) eða geni sem nefnist ROS1.

Þú gætir fengið ávísað XALKORI sem upphafsmeðferð ef sjúkdómur þinn er langt gengið lungnakrabbamein.

Þú gætir fengið ávísað XALKORI ef sjúkdómur þinn er langt genginn og fyrri meðferð hefur ekki dugað til að stöðva hann.

XALKORI getur hægt á vexti lungnakrabbameinsins eða stöðvað hann. Það getur stuðlað að minnkun æxla.

Ef þú hefur spurningar um hvernig XALKORI verkar eða hvers vegna þú hefur fengið þetta lyf skaltu spyrja lækninn.

### **2. Áður en byrjað er að nota XALKORI**

**Ekki má nota XALKORI**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir crizotinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6, „XALKORI inniheldur“).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en XALKORI er notað:

- Ef þú ert með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið aðra lungnasjúkdóma. Sumir lungnasjúkdómar geta versnað við meðferð með XALKORI, þar sem XALKORI getur valdið bólgu í lungum meðan á meðferð stendur. Einkennin geta verið svipuð einkennum lungnakrabbameins. Láttu læknum tafarlaust vita ef vart verður við ný eða versnandi einkenni, þ.m.t. öndunarerfiðleika, mæði eða hósta með eða án slíms eða hita.
- Ef þér hefur verið sagt að hjartarafrit sýni að þú hafir óeðlilega rafleiðni í hjartanu sem nefnist lenging QT-bils.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið sjúkdóm í maga eða þarma (garnir) svo sem göt (rof), ef þú hefur sjúkdóm sem veldur bólgu innan í kviðarholi (sarpbólgu) eða ef krabbamein hefur dreifst innan kviðarhols (meinvarp).
- Ef þú ert með lækkaða hjartsláttartíðni.
- Ef þú ert með sjóntruflanir (sérð ljósblossa, þokusýn eða tvísýni).
- Ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- Ef þú ert á meðferð með einhverju lyfjanna sem talin eru upp í kaflanum **Notkun annarra lyfja samhliða XALKORI**.

Hafðu strax samband við læknum eftir notkun XALKORI:

- Ef þú finnur fyrir alvarlegum verkjum í maga eða kvið, hita, hrolli, mæði, hröðum hjartslætti, sjónmissi að hluta til eða að öllu leyti (á öðru eða báðum augum) eða breytingum á hægðavenjum.

Megnið af tiltækum upplýsingum á við sjúklinga með tiltekna vefjagerð ALK-jákvæðs NSCLC (kirtlaæxli) og eru upplýsingar um aðrar vefjagerðir takmarkaðar.

## Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að meðhöndla börn og unglinga með þessu lyfi. Ábendingin á ekki við börn og unglinga.

## Notkun annarra lyfja samhliða XALKORI

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Einkum geta eftirtalin lyf aukið hættu á aukaverkunum af XALKORI:

- Klaritrómycín, telitrómycín, erýtrómycín, sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum.
- Ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól, lyf við sveppasýkingum.
- Atazanavír, ritonavír, kóbicistat, lyf við HIV sýkingum/AIDS.

Eftirtalin lyf geta dregið úr virkni XALKORI:

- Fenýtóín, karbamazepín eða fenóbarbital, flogaveikilyf sem notuð eru við krömpum.
- Rifabútín, rifampicín, lyf við berklum.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtalyf við þunglyndi.

XALKORI getur aukið aukaverkanir af eftirtöldum lyfjum:

- Alfentaníl og önnur stuttverkandi ópíumefni eins og fentanýl (verkjalyf notuð við skurðaðgerðir).

- Kínidín, digoxín, disopýramíð, amiodarón, sótalól, dofetilið, ibutilíð, verapamíl, diltíazem, lyf við hjartasjúkdómum.
- Lyf við háum blóðþrýstingi sem kallast beta-blokkar, svo sem atenólól, própranolól, labetólól.
- Pímózíð, lyf við geðkvillum.
- Metformín, lyf við sykursýki.
- Prókaínamið, lyf við hjartsláttartruflunum.
- Cisapríð, lyf við magakvillum.
- Ciklósporín, sirolimus og takrolimus, lyf fyrir ígræðslusjúklinga.
- Ergotalkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdroergotamín), lyf við mígreni.
- Dabigatran, segavarnarlyf til að hægja á blóðstorknun.
- Colchicín, lyf við þvagsýrugigt.
- Pravastatín, kólesteróllækkandi lyf.
- Klónidín, guanfacín, lyf við háþrýstingi.
- Meflokín, lyf til varnar gegn malaríu.
- Pílokarpín, lyf við gláku (alvarlegur augnsjúkdómur).
- Andkólínesterasalyf, notuð til að endurheimta vöðvavirkni.
- Geðlyf, notuð við geðkvillum.
- Moxifloxacín, lyf við bakteríusýkingum.
- Metadón, lyf við verkjum og gegn ópíumfíkn.
- Búprópíón, lyf notað við meðferð á þunglyndi og til að hætta reykingum.
- Efavírens, raltegravír, lyf við HIV sýkingu.
- Irinótekan, lyf til meðferðar á krabbameini í ristli og endaparmi.
- Morfín, lyf við bráðum verkjum og krabbameinsverkjum.
- Naloxón, lyf gegn ópíumfíkn og fráhrarfseinkennum.

*Forðast ætti þessi lyf meðan á meðferð með XALKORI stendur.*

### **Getnaðarvarnarlyf til inntöku**

Ef þú tekur XALKORI meðan þú notar getnaðarvarnarlyf til inntöku getur verið að getnaðarvörnin virki ekki.

### **Notkun XALKORI með mat eða drykk**

Taka má XALKORI með eða án fæðu, en þó skyldi forðast að drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin meðan á meðferð með XALKORI stendur, þar sem það getur breytt magni XALKORI í líkamanum.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf eða mögulega þungun skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Mælt er með því að konur forðist þungun og karlar forðist að geta barn meðan á meðferð með XALKORI stendur, þar sem lyfið gæti skaðað barnið. Ef hugsanlegt er að sú/sá sem tekur lyfið gæti orðið þunguð eða getið barn, verður að nota fullnægjandi getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að síðasti skammtur er tekinn, þar sem verið getur að getnaðarvarnarlyf til inntöku virki ekki meðan XALKORI er tekið.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með XALKORI stendur. XALKORI getur skaðað börn sem eru á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.



## Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla, þar sem sjúklingar sem taka XALKORI geta fundið fyrir sjóntruflunum, sundli eða þreytu.

### 3. Hvernig nota á XALKORI

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur er eitt 250 mg hylki til inntöku tvisvar á dag (samtals 500 mg).
- Takið eitt hylki að morgni og eitt hylki að kvöldi.
- Takið hylkin á því sem næst sama tíma hvern dag.
- Taka má hylkin með eða án fæðu, en forðast ber greipaldin.
- Gleypið hylkin heil, ekki má mylja þau, leysa upp eða opna.

Ef þörf krefur gæti lækurinn þinn ákveðið að minnka skammtinn í 200 mg til inntöku tvisvar á dag (samtals 400 mg) og ef enn frekari skammtaminnkun reynist nauðsynleg gæti hann minnkað skammtinn í 250 mg til inntöku einu sinni á dag. Lækurinn gæti ákveðið að hætta meðferðinni fyrir fullt og allt ef þú þolir ekki XALKORI 250 mg til inntöku, einu sinni á dag.

#### Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Láttu læknum eða lyfjafræðing vita tafarlaust ef þú tekur of mörg hylki fyrir slysi. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

#### Ef gleymist að taka XALKORI

Ef gleymist að taka hylki fer það eftir því hve langt er í næsta skammt hvað gera skal.

- Ef taka á næsta skammt eftir **6 klukkustundir eða meira** skaltu taka hylkið sem gleymdist um leið og þú manst eftir því. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef taka á næsta skammt eftir **minna en 6 klukkustundir** skaltu sleppa því að taka hylkið sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.

Segðu læknum frá skammtinum sem gleymdist við næstu komu til hans.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvö hylki samtímis) til að bæta upp hylki sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt af XALKORI skaltu ekki taka aukaskammt, heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma.

#### Ef hætt er að nota XALKORI

Mikilvægt er að taka XALKORI daglega svo lengi sem lækurinn ákveður. Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú getur ekki tekið lyfið eins og hann mælti fyrir um eða telur þig ekki þurfa á því að halda lengur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana (sjá einnig kafla 2 „Áður en byrjað er að nota XALKORI“):

- **Lifrabílan**  
Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú ert þreyttari en venjulega, ef húð og hvítan í augunum verður gul, ef þvag verður dökkt eða brúnt (te litað), ef þér er óglatt, með uppköst eða minnkaða matarlyst, ef þú ert með verk hægra megin í kvið, ert með kláða eða færð marbletti oftast en venjulega. Læknirinn gæti framkvæmt blóðrannsóknir til að fylgjast með lifrarstarfsemi þinni og ef gildin eru of há gæti hann ákveðið að minnka skammtinn af XALKORI eða hætta meðferðinni.
- **Lungnabólga**  
Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir öndunarerfiðleikum, einkum ef þeim fylgir hósti eða hiti.
- **Fækkun hvítra blóðkorna (þ.m.t. daufkyrninga)**  
Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð hita eða sýkingu. Læknirinn gæti sent þig í blóðrannsóknir og ef niðurstöðurnar eru óeðlilegar gæti læknirinn ákveðið að minnka XALKORI skammtinn.
- **Yfirliðstilfinning, yfirlið eða óþægindi fyrir brjósti**  
Láttu lækninn tafarlaust vita ef vart verður við þessi einkenni, sem geta verið merki um breytingar á rafvirkni hjartans (sem sést í hjartarafriti) eða óeðlilegan hjartslátt. Læknirinn gæti framkvæmt hjartarafrit til að fullvissa sig um að hjarta þitt starfi eðlilega meðan á meðferð með XALKORI stendur.
- **Sjónmissir að hluta til eða að öllu leyti á öðru eða báðum augum**  
Láttu lækninn tafarlaust vita ef vart verður við nokkurt sjóntap eða breytingu á sjón, svo sem erfiðleika við að sjá með öðru eða báðum augum. Læknirinn kann þá að hætta meðferð með XALKORI og vísa þér til augnlæknis.

Meðal annarra aukaverkana af XALKORI geta verið:

*Mjög algengar aukaverkanir* (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Áhrif á sjón (ljósblossar, þokusýn og tvísýni, koma yfirleitt fram skömmu eftir að meðferð með XALKORI hefst).
- Magavandamál, þ.m.t. uppköst, niðurgangur og ógleði.
- Bjúgur (vökvasöfnun í líkamsvefjum sem veldur þrota á höndum og fótum).
- Hægðatregða.
- Óeðlileg gildi lifrarprófa í blóðrannsóknnum.
- Minnkuð matarlyst.
- Þreyta.
- Sundl.
- Taugakvillar (dofi eða náladofi í liðum eða útlimum).
- Breytingar á bragðskyni.
- Verkir í kvið.
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi).
- Húðútbrot.
- Hægari hjartsláttur.

*Algengar aukaverkanir* (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Meltingartruflanir.
- Hækkað kreatínín í blóði (getur verið vísbending um að nýrun starfi ekki eðlilega).

- Aukið magn ensímsins alkalískur fosfatasi í blóði (vísbending um líffærabilun eða meiðsli, sérstaklega í lifur, brisi, beinum, skjaldkirtli eða gallblöðru).
- Blóðfosfatsskortur (lágt gildi fosfats í blóði, sem getur valdið ringlun eða vöðvapreytu).
- Lokuð vökvafyllt holrúm í nýrum (nýrnablöðrur).
- Yfirlið.
- Bólga í vélinda.
- Minna magn testósteróns (karlkyns kynhormón).
- Hjartabilun.

*Sjaldgæfar aukaverkanir* (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Göt (rof) í maga eða þörmum (görnum).

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á XALKORI

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu eða þynnupakkningunni og öskjunni, á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki skal nota lyfið ef pakkning hefur verið rofin eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### XALKORI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er crizotinib.  
XALKORI 200 mg: hvert hylki inniheldur 200 mg af crizotinibi.  
XALKORI 250 mg: hvert hylki inniheldur 250 mg af crizotinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:  
*Innihald hylkis:* Vatnsfrí kísilkvoða (colloidal anhydrous silica), örkristallaður sellulósi, vatnsfrítt kalsíumhýdrogenfosfat, natríumsterkjuglýkólat (tegund A), magnesíumsterat.  
*Hylkisskel:* Gelatín, títantvíoxíð (E171) og rautt járnnoxíð (E172).  
*Prentblek:* Shellac, própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti XALKORI og pakkningastærðir

XALKORI 200 mg eru hörð hylki úr gelatíni, hvít hylki með bleiku loki, áletruð „Pfizer“ á lokinu og „CRZ 200“ á hylkinu, með svörtu bleki.

XALKORI 250 mg eru hörð hylki úr gelatíni, bleik hylki með bleiku loki, áletruð „Pfizer“ á lokinu og „CRZ 250“ á hylkinu, með svörtu bleki.

Lyfið er í þynnupakkningum með 60 hörðum hylkjum og plastglösum með 60 hörðum hylkjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **Markaðsleyfishafi**

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

## **Framleiðandi**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### **Belgique/ België /Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

Pfizer S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

### **Polska**

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

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550-52000

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.