

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XALKORI 200 mg kietosios kapsulės  
XALKORI 250 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

XALKORI 200 mg kietosios kapsulės  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg krizotinibo.

XALKORI 250 mg kietosios kapsulės  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg krizotinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

XALKORI 200 mg kietosios kapsulės  
Nepermatomos baltos ir nepermatomos rožinės spalvos kietoji kapsulė, ant kurios dangtelio yra spausdintinis užrašas „Pfizer“, o ant korpuso – „CRZ 200“.

XALKORI 250 mg kietosios kapsulės  
Nepermatoma rožinės spalvos kietoji kapsulė, ant kurios dangtelio yra spausdintinis užrašas „Pfizer“, o ant korpuso – „CRZ 250“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

XALKORI monoterapija skirta:

- pirmos eilės gydymui suaugusiesiems, sergantiems teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV);
- gydyti suaugusiesiems, sergantiems teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu anksčiau gydytu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV);
- gydyti suaugusiesiems, sergantiems teigiamu ROS1 atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą XALKORI turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis vėžio gydymo vaistiniaus preparatais patirties.

#### ALK ir ROS1 tyrimai

Atrenkant pacientus, kuriems bus skirtas gydymas XALKORI, reikia atlikti tikslius patvirtintus ALK arba ROS1 mėginius (informaciją apie tyrimuose naudotus mėginius žr. 5.1 skyriuje).

NSLPV su teigiama ALK arba ROS1 reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą krizotinibu. Įvertinimas turi būti atliktas laboratorijose, kurių kompetencija naudoti specifinę technologiją yra įrodyta (žr. 4.4 skyrių).

### Dozavimas

Rekomenduojama XALKORI dozavimo programa yra po 250 mg du kartus per parą (500 mg per parą) nepertraukiamai.

Praleidus dozę, ją pacientas turi išgerti, kai tik prisimena, išskyrus atvejus, kai lieka mažiau kaip 6 valandos iki kitos dozės vartojimo laiko. Tokiu atveju pacientui pamirštos dozės gerti nereikia. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

### Dozės keitimas

Teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV klinikiniuose tyrimuose krizotinibo skiriant 1 722 pacientams dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 3\%$ ), dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti preparato vartojimą, buvo neutropenija, padidėjęs transaminazių aktyvumas, vėmimas ir pykinimas. Dažniausiai ( $\geq 3\%$ ) pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo mažinti dozę, buvo padidėjęs transaminazių aktyvumas ir neutropenija. Jeigu būtina sumažinti dozę pacientams, gydytiems 250 mg per burną vartojamo krizotinibo du kartus per parą, krizotinibo dozę reikia mažinti, kaip nurodyta toliau.

- Pirmasis dozės mažinimas: XALKORI 200 mg dozė, vartojama per burną du kartus per parą.
- Antrasis dozės mažinimas: XALKORI 250 mg dozė, vartojama per burną vieną kartą per parą.
- Vartojimą nutraukti visam laikui, jeigu netoleruojama XALKORI 250 mg dozė, vartojama per burną vieną kartą per parą.

Dozės mažinimo gairės pasireiškus hematologiniam ir nehematologiniam toksiniam poveikiui pateiktos lentelėse Nr. 1 ir Nr. 2. Pacientams, gydytiems mažesne krizotinibo doze nei 250 mg du kartus per parą, dozė nustatoma pagal jos mažinimo gaires, pateiktas atitinkamai 1 ir 2 lentelėse.

**Lentelė Nr. 1. XALKORI dozės keitimas dėl hematologinio toksinio poveikio <sup>a,b</sup>**

<b>CTCAE <sup>c</sup> laipsnis</b>	<b>Gydymas XALKORI</b>
3 laipsnio	Susilaikyti, kol būklė pagerės iki $\leq 2$ laipsnio, tada atnaujinti vartojimą pagal tą pačią dozavimo programą.
4 laipsnio	Susilaikyti, kol būklė pagerės iki $\leq 2$ laipsnio, tada atnaujinti vartojimą artimiausia mažesne doze. <sup>d,e</sup>

<sup>a</sup>. Išskyrus limfopeniją (jei nesusijusi su klinikiniais reiškiniais, pvz., oportunistinėmis infekcijomis).

<sup>b</sup>. Apie pacientus, kuriems išsivysto neutropenija ir leukopenija, taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyriuose.

<sup>c</sup>. Nacionalinio vėžio instituto bendrosios terminijos nepageidaujamų reiškinų kriterijai (angl., *National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

<sup>d</sup>. Pasikartojimo atveju susilaikyti, kol būklė pagerės iki  $\leq 2$  laipsnio, tada atnaujinti vartojimą, skiriant 250 mg dozę vieną kartą per parą. 4 laipsnio toksinio poveikio pasikartojimo atveju XALKORI vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.

<sup>e</sup> Pacientų, vartojusių 250 mg dozę vieną kartą per parą arba kurių dozė sumažinta iki 250 mg kartą per parą, gydymą vertinimo metu reikia nutraukti.

**Lentelė Nr. 2. XALKORI dozės keitimas dėl nehematologinio toksinio poveikio**

<b>CTCAE<sup>a</sup> laipsnis</b>	<b>Gydymas XALKORI</b>
3 arba 4 laipsnio alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas kartu su $\leq 1$ laipsnio bendrojo bilirubino kiekio padidėjimu	Susilaikyti, kol būklė pagerės iki $\leq 1$ laipsnio arba pradinio lygmens, tada atnaujinti 250 mg dozės vartojimą vieną kartą per parą iki 200 mg dozės du kartus per parą, jei kliniškai toleruojama. <sup>b,c</sup>
2, 3 arba 4 laipsnio ALT arba AST aktyvumo padidėjimas kartu su 2, 3 arba 4 laipsnio bendrojo bilirubino kiekio padidėjimu (nebūnant tulžies sąstovio ar hemolizės)	Nutraukti visam laikui.
Bet kokio laipsnio intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas	Susilaikyti, jei įtariama IPL / pneumonitas ir nutraukti visam laikui, jei diagnozuojama su gydymu susijusi IPL / pneumonitas. <sup>d</sup>
3 laipsnio QTc pailgėjimas	Susilaikyti, kol būklė pagerės iki $\leq 1$ laipsnio, patikrinti elektrolitus, ir, jei reikia, juos koreguoti, tada atnaujinti vartojimą artimiausia mažesne doze. <sup>b,c</sup>
4 laipsnio QTc pailgėjimas	Nutraukti visam laikui.
2, 3 laipsnio bradikardija <sup>d,e</sup>  Simptominė, gali būti sunki ir mediciniškai reikšminga, gali reikėti medicininių priemonių	Susilaikyti, kol būklė pagerės iki $\leq 1$ laipsnio arba širdies susitraukimų dažnis bus 60 ar didesnis.  Įvertinti gydymą kitais tuo pačiu metu vartojamais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti bradikardiją, taip pat ir vaistais nuo hipertenzijos.  Jei nustatomas įtakos turintis tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas ir jo vartojimas nutraukiamas arba koreguojama dozė, ankstesnės dozės vartojimo neatnaujinti tol, kol būklė nepagerės iki $\leq 1$ laipsnio arba širdies susitraukimų dažnis nebus 60 ar didesnis.  Jei nenustatomas įtakos turintis tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas arba įtakos turinčių vaistinių preparatų vartojimas nenutraukiamas arba nekoreguojama dozė, atnaujinti vartojimą mažesne doze <sup>c</sup> , kai būklė pagerės iki $\leq 1$ laipsnio arba širdies susitraukimų dažnis bus 60 ar didesnis.
4 laipsnio bradikardija <sup>d,e,f</sup>  Pavojus gyvybei, reikia nedelsiant pradėti gydyti	Nutraukti visam laikui, jei nenustatomas įtakos turintis tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas.  Jei nustatomas įtakos turintis tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas ir jo vartojimas nutraukiamas arba koreguojama dozė, atnaujinti 250 mg dozės vartojimą vieną kartą per parą <sup>c</sup> , kai būklė pagerės iki $\leq 1$ laipsnio arba širdies susitraukimų dažnis bus 60 ar didesnis, pacientą dažnai stebint.
4 laipsnio akių pažeidimas (aklumas)	Nustačius sunkų aklumą, vaisto vartojimą nutraukti

a. Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminijos kriterijai (angl., *National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

b.  $\geq 3$  laipsnio toksinio poveikio pasikartojimo atveju XALKORI vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

c. Pacientų, vartojusių 250 mg dozę vieną kartą per parą arba kurių dozė sumažinta iki 250 mg kartą per parą, gydymą vertinimo metu reikia nutraukti.

d. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

e. Širdies susitraukimų dažnis mažesnis nei 60 tvinksnų per minutę.

f. Jei kartojasi, nutraukti visam laikui.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Krizotinibas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Gydyti krizotinibu reikia atsargiai pacientus, turintiems kepenų funkcijos sutrikimą (žr. 2 lentelę ir 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Remiantis Nacionalinio Vėžio Instituto (NVI) klasifikacija, pacientams, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (kai AST > viršutinė normos riba (VNR) ir bendrasis bilirubinas  $\leq$  VNR, arba AST vertė bet kokia, o bendrasis bilirubinas > VNR, bet  $\leq 1,5 \times$  VNR), pradinės krizotinibo dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (kai AST vertė bet kokia ir bendrasis bilirubinas  $> 1,5 \times$  VNR ir  $\leq 3 \times$  VNR), rekomenduojama skirti 200 mg dukart per parą pradinę krizotinibo dozę. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (kai AST vertė bet kokia ir bendrasis bilirubinas  $> 3 \times$  VNR), rekomenduojama skirti 250 mg vieną kartą per parą pradinę krizotinibo dozę (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, krizotinibo dozės koregavimas netirtas.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pradinės dozės pacientams, kuriems yra lengvas ( $60 \leq$  kreatinino klirensas [KrKl $\alpha$ ] < 90 ml/min.) ir vidutinio sunkumo ( $30 \leq$  KrKl $\alpha$  < 60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama nekeisti, nes populiacinė farmakokinetinė analizė neparodė reikšmingų klinikinių krizotinibo, esant jo pusiausvyrinei apykaitai, ekspozicijos pokyčių šiems pacientams. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl $\alpha$  < 30 ml/min.), gali padidėti krizotinibo koncentracija kraujo plazmoje. Pradinė krizotinibo dozė turėtų būti keičiama į 250 mg dozę, geriamą vieną kartą per parą, tiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, bet nėra būtina peritoninė dializė ar hemodializė. Praėjus ne mažiau kaip 4 gydymo savaitėms, dozę galima padidinti iki po 200 mg du kartus per parą, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Senyviems pacientams*

Pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Krizotinibo saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijos pacientams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Reikia nuryti visą kapsulę, geriausia užgeriant vandeniu. Kapsulių negalima traiškyti, tirpinti ar atidaryti. Jas galima išgerti valgant arba be maisto. Reikėtų vengti valgyti greipfrutus arba gerti greipfrutų sultis, nes tai gali didinti krizotinibo koncentraciją plazmoje. Reikėtų vengti vartoti jonažoles, nes tai gali mažinti krizotinibo koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas krizotinibui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### ALK ir ROS1 būsenos įvertinimas

Vertinant paciento ALK arba ROS1 būseną svarbu pasirinkti patvirtintą ir tikslų metodą, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų ar klaidingai teigiamų rezultatų.

## Hepatotoksinis poveikis

Klinikinių tyrimų metu krizotinibo vartojusiems pacientams pasireiškė vaistinio preparato sukeltas hepatotoksinis poveikis (įskaitant mirtį sukėlusius atvejus) (žr. 4.8 skyrių). Kepenų funkcijos tyrimus, įskaitant ALT ir AST aktyvumą bei bendrojo bilirubino kiekį, reikia matuoti kas savaitę pirmuosius 2 gydymo mėnesius, vėliau – vieną kartą per mėnesį ir kai yra indikacijų, 2, 3 arba 4 laipsnio rodmenų padidėjimo atvejais tyrimą reikia kartoti dažniau. Apie pacientus, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, žr. 4.2 skyriuje.

## Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Pacientams, gydytiems krizotinibu, gali išsivystyti sunki, gyvybei pavojinga arba mirtina intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas. Reikia stebėti pacientus, kuriems pasireiškia IPL / pneumonitą rodantys simptomai. Įtarus IPL / pneumonitą, reikia susilaikyti nuo gydymo krizotinibu. Reikia atsižvelgti į vaistų sukeltąILD / pneumonitą, atliekant diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems yra būklių, panašių į IPL, pvz., pneumonitas, radiacinis pneumonitas, pneumonitas dėl padidėjusio jautrumo, intersticinis pneumonitas, plaučių fibrozė, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, alveolitas, plaučių infiltracija, pneumonija, plaučių edema, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, skystis pleuros ertmėje, aspiracija, bronchitas, obliteruojantis bronchiolitas ir bronchektazė. Turi būti paneigtos kitos galimos IPL / pneumonito atsiradimo priežastys ir visam laikui nutrauktas krizotinibo vartojimas pacientams, kuriems diagnozuota su gydymu susijusi IPL / pneumonitas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

## QT intervalo pailgėjimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems krizotinibu, buvo stebėtas QTc intervalo pailgėjimas, dėl kurio gali padidėti skilvelinių tachiaritmijų (pvz., *Torsade de pointes*) ar staigios mirties rizika (žr. 4.8 ir 5.2 skyrių). Prieš pradėdant gydymą reikia apsvaistyti krizotinibo naudą ir riziką pacientams, kuriems jau yra bradikardija, kuriems buvo pasireiškęs QTc intervalo pailgėjimas arba yra polinkis tokiam pailgėjimui pasireikšti, kurie vartoja antiaritminių vaistinių preparatų ar kitų vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą, ir pacientams, kuriems iš anksčiau yra reikšminga širdies liga ir (arba) elektrolitų sutrikimų. Krizotinibą reikia atsargiai vartoti šiems pacientams, taip pat reikia periodiškai atlikti elektrokardiogramą (EKG), tikrinti elektrolitus ir inkstų funkciją. Vartojant krizotinibą, reikia atlikti EKG ir ištirti elektrolitų koncentraciją (pvz., kalcio, magnio, kalio) likus kuo mažiau laiko iki pirmosios dozės, ir rekomenduojama periodiškai atlikti EKG bei tirti elektrolitų koncentracijas, ypač gydymo pradžioje, jei yra vėmimas, viduriavimas, dehidracija ar sutrikusi inkstų funkcija. Jei reikia, koreguokite elektrolitus. Jei QTc nuo pradinio vertinimo padidėja 60 ms ar daugiau, tačiau QTc yra < 500 ms, nuo krizotinibo turi būti susilaikyta ir reikėtų kreiptis į kardiologą. Jei QTc padidėja iki 500 ms ar daugiau, reikia nedelsiant kreiptis į kardiologą. Apie pacientus, kuriems pailgėja QTc intervalas, žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyriuose.

## Bradikardija

Klinikiniuose tyrimuose bradikardija dėl įvairių priežasčių pasireiškė 13 % pacientų, gydytų krizotinibu. Krizotinibą vartojantiems pacientams gali išsivystyti simptominė bradikardija (pvz., sinkopė, galvos svaigimas, hipotenzija). Visas krizotinibo poveikis mažinti širdies susitraukimų dažnį gali nepasireikšti kelias savaites nuo gydymo pradžios. Kiek įmanoma venkite vartoti krizotinibą kartu su kitais bradikardiją sukeliančiais preparatais (pvz., beta blokatoriais, ne dihidropiridino grupės kalcio kanalų blokatoriais, pvz., verapamilu ir diltiazemu, klonidinu, digoksinu), nes didėja simptominės bradikardijos rizika. Nuolat matuokite širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį. Esant besimptomei bradikardijai, dozės keisti nereikia. Apie pacientų, kuriems išsivysto simptominė bradikardija, gydymą žr. Dozės keitimo ir Nepageidaujamo poveikio skyriuose (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Širdies nepakankamumas

Krizotinibo klinikinių tyrimų metu ir per stebėjimo laikotarpį po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie sunkias, gyvybei pavojingas ar mirtinas širdies nepakankamumo nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar krizotinibo vartojantiems širdies sutrikimų turintiems ar jų neturintiems pacientams neatsiranda širdies nepakankamumo požymių ir simptomų (dusulio, edemų, dėl susikaupusio skysčio greitai didėjančio svorio). Pastebėjus tokių simptomų reikia svarstyti galimybę sustabdyti vaisto vartojimą, sumažinti dozę ar vaisto vartojimą nutraukti.

### Neutropenija ir leukopenija

Krizotinibo klinikinių tyrimų metu teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantiems pacientams 3 ar 4 laipsnio neutropenija pasireiškė labai dažnai (12 %). 3 ar 4 laipsnio leukopenija pasireiškė dažnai (3 %) (žr. 4.8 skyrių). Krizotinibo klinikinių tyrimų metu mažiau nei 0,5 % pacientų pasireiškė febrilinė neutropenija. Pagal kliniškes indikacijas reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą su leukocitų formule; tyrimus kartoti dažniau, jei pasireiškia 3 ar 4 laipsnio sutrikimai arba jei yra karščiavimas ar infekcija (žr. 4.2 skyrių).

### Virškinimo trakto perforacija

Krizotinibo klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos atvejus. Krizotinibą pateikus į rinką buvo pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Krizotinibą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra virškinimo trakto perforacijos rizika (pvz., buvęs divertikulitas, metastazės virškinimo trakte, tuo pačiu metu vartojami vaistiniai preparatai, kurių yra žinoma virškinimo trakto perforacijos rizika).

Pacientams, kuriems pasireiškė virškinimo trakto perforacija, gydymą krizotinibu reikia nutraukti. Pacientus reikia informuoti apie pirmuosius virškinimo trakto perforacijos požymius ir nurodyti, kad jiems atsiradus būtina nedelsiant pasikonsultuoti.

### Poveikis inkstams

Klinikiniuose tyrimuose su krizotinibu nustatytas kreatinino kiekio padidėjimas pacientų kraujyje ir kreatinino klirensa sumažėjimas. Atliekant klinikinius tyrimus ir poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie krizotinibą vartojusiems pacientams išsivysčiusį inkstų nepakankamumą ir ūminį inkstų nepakankamumą. Taip pat nustatyta mirtimi pasibaigusiu atveju; atveju, dėl kurių reikėjo hemodializės, ir 4 laipsnio hiperkalemijos atveju. Rekomenduojama nustatyti pacientų inkstų funkcijos vertes per pradinį vertinimą ir stebėti jas gydymo krizotinibu metu, ypatingą dėmesį skiriant asmenims, turintiems rizikos veiksnių arba inkstų funkcijos sutrikimų anamnezę (žr. 4.8 skyrių).

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, bet nėra būtina taikyti peritoninę dializę ar hemodializę, reikia koreguoti krizotinibo dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Regėjimo sutrikimai

Atliekant klinikinius krizotinibo tyrimus su pacientais, sergančiais teigiamu ALK arba ROS1 atžvilgiu NSPLV (N=1 722), pranešta apie 4 (0,2 %) pacientams nustatytą 4 laipsnio akipločio defektą su aklumu. Kaip galimos aklumo priežastys nurodytos regos nervo atrofija ir regos nervo sutrikimas.

Pacientams, kuriems išsivystė naujas sunkus aklumas (kai geriausias koreguotasis vienos arba abiejų akių regos aštrumas mažesnis nei 6/60), gydymą krizotinibu reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių). Reikia

atlikti oftalmologinį įvertinimą, įskaitant geriausio koreguotojo regos aštrumo nustatymą, tinklainės fotografavimą, akių lūžio nustatymą, optinės koherencijos tomografiją (OKT) ir kitus tyrimus, kurie tinka naujam sunkiam aklumui nustatyti. Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti gydymo krizotinibu atnaujinimą pacientams, kuriems išsivystė sunkus aklumas. Sprendimą tęsti krizotinibo vartojimą reikia priimti atsižvelgiant į galimą naudą pacientui.

Jeigu regėjimo sutrikimas neišnyksta arba sunkėja, rekomenduojama atlikti oftalmologinį vertinimą (žr. 4.8 skyrių).

#### Vaistinių preparatų sąveika

Reikia vengti krizotinibą vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais ar su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti krizotinibo vartoti kartu su CYP3A4 substratais, kurių nedideli terapiniai indeksai (žr. 4.5 skyrių). Venkite vartoti krizotinibą kartu su kitais bradikardiją sukeliančiais preparatais, vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą ir (arba) su antiaritminiais preparatais (žr. 4.4 skyriuje QT intervalo pailgėjimas, bradikardija ir 4.5 skyrių).

#### Vaistinio preparato ir maisto sąveika

Gydant krizotinibu turi būti vengiama greipfrutų ir jų sulčių (žr. skyriuose 4.2 ir 4.5).

#### Ne adenokarcinomos histologija

Yra ribota informacija apie pacientus, kuriems buvo diagnozuotas teigiamas ALK ir ROS1 atžvilgiu ir ne adenokarcinomos histologijos NSLPV, įskaitant plokščialąstelinę karcinomą (PLK) (žr. 5.1 skyrių).

#### Pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 200 mg arba 250 mg kietosiose kapsulėse yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Farmakokinetinė sąveika

##### *Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti krizotinibo koncentracijas plazmoje*

Tikėtina, kad krizotinibą vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriais, didėja krizotinibo koncentracijos plazmoje. Vartojant stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ketokonazolą (200 mg du kartus per parą) ir kartu išgėrus vienkartinę 150 mg krizotinibo dozę, sisteminė krizotinibo ekspozicija padidėjo: krizotinibo ploto po plazmos koncentracijos ir laiko santykio kreivė nuo laiko pradžios iki begalybės ( $AUC_{inf}$ ) ir maksimalios nustatytos koncentracijos plazmoje ( $C_{max}$ ) rodmenys buvo atitinkamai maždaug 3,2 karto ir 1,4 karto didesni už tuos, kurie buvo nustatyti vartojant vieną krizotinibą.

Vartojant kartonines krizotinibo dozes (250 mg vieną kartą per parą) kartu su kartotinėmis stipraus poveikio CYP3A inhibitoriaus itrakonazolo dozėmis (200 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai krizotinibo  $AUC_{tau}$  ir  $C_{max}$  rodmenys atitinkamai buvo maždaug 1,6 karto ir 1,3 karto didesni už tuos, kurios buvo nustatyti vartojant vien krizotinibo.

Todėl reikia vengti vartoti kartu stipraus poveikio CYP3A inhibitorius (įskaitant atazanavirą, ritonavirą, kobicistatą, sakvinavirą, kai kuriuos azolų grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus, pavyzdžiui, itrakonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą, kai kuriuos makrolidų grupės antibiotikus, pavyzdžiui, klaritromiciną, telitromiciną, eritromiciną [šis sąrašas nėra baigtinis]). Išskyrus atvejus, kai galima naudoti pacientui didesnė nei rizika, tačiau tokiu pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujami krizotinibo reiškiniai (žr. 4.4 skyrių).



Remiantis fiziologiniu pagrindu atliktu farmakokinetikos (PBPK) modeliavimu prognozuojama, kad po gydymo vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, diltiazemu ir verapamilu, krizotinibo AUC nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai bus 17% didesnė. Rekomenduojama atsargiai vartoti krizotinibo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais.

Greipfrutai arba greipfrutų sultys taip pat gali didinti krizotinibo koncentracijas plazmoje ir todėl reikėtų vengti jų vartoti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

#### *Medžiagos, kurios gali mažinti krizotinibo koncentracijas plazmoje*

Pavartojus kartotines (po 250 mg du kartus per parą) krizotinibo dozes kartu su kartotinėmis stipraus poveikio CYP3A4 induktoriaus rifampicino dozėmis (600 mg kartą per parą), krizotinibo pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis nustatyti  $AUC_{tau}$  ir  $C_{max}$  rodmenys buvo atitinkamai maždaug 84 % ir 79 % mažesni, palyginti su tais duomenimis, kurie buvo nustatyti vartojant vien krizotinibą. Reikėtų vengti krizotinibą vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 induktoriais, įskaitant, bet neapsiribojant vien tik karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifampicinu ir jonažolės preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio poveikio induktoriaus, įskaitant, bet neapsiribojant vien tik efavirenu ar rifabutinu, poveikis nėra tiksliai nustatytas, todėl jų derinio su krizotinibu taip pat reikia vengti (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vartojimas kartu su mediciniais produktais, kurie didina skrandžio pH*

Krizotinibo tirpumas vandenyje priklauso nuo pH: kuo žemesnis (rūgštinis) pH, tuo krizotinibas tirpesnis. Vartojant vieną 250 mg krizotinibo dozę ir toliau gydant po 40 mg ezomeprazolo kartą per parą 5 paras, visa krizotinibo ekspozicija ( $AUC_{inf}$ ) sumažėjo maždaug 10 %, o didžiausia ekspozicija ( $C_{max}$ ) nepakito. Pokyčio mastas visos ekspozicijos metu buvo kliniškai nereikšmingas, todėl krizotinibą vartojant kartu su medžiagomis, kurios didina skrandžio pH (pvz., protonų pompos inhibitoriais, H2 blokatoriais arba antacidiniais vaistinėmis preparatais), pradinės dozės koreguoti nereikia.

#### *Medžiagos, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti krizotinibas*

28 paras pavartojus po 250 mg krizotinibo du kartus per parą vėžiu sergantiems pacientams, išgerto midazolamo  $AUC_{inf}$  buvo 3,7 karto didesnė už nustatytą vartojant vieną midazolamą. Tai rodo, kad krizotinibas yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius. Todėl reikėtų vengti krizotinibą vartoti kartu CYP3A substratais, kurių terapinis indeksas nedidelis, įskaitant, bet ne vien tik alfentanilį, cisapridą, ciklosporiną, skalsių alkaloidus, fentanilį, pimozidą, chinidiną, sirolimužą ir takrolimužą (žr. 4.4 skyrių). Jeigu būtina vartoti kartu, reikia atidžiai stebėti paciento klinikinę būklę.

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad krizotinibas yra CYP2B6 inhibitorius. Todėl krizotinibas gali padidinti kartu skiriamų vaistų, kurių metabolizme dalyvauja CYP2B6 (pvz., bupropiono, efavireno), koncentraciją kraujyje.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų ląstelėmis parodė, kad krizotinibas gali indukuoti pregnano X receptoriaus (PXR) ir sudėtinio androstano receptoriaus (CAR) reguliuojamus fermentus (pvz.: CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Tačiau indukcijos *in vivo* sąlygomis nebuvo pastebėta, kai krizotinibo buvo skiriama kartu su CYP3A4 substratu midazolamu. Todėl skiriant krizotinibą kartu su vaistinėmis preparatais, kurių metabolizmą veikia daugiausiai šie fermentai, gydyti reikia atsargiai. Pažymėtina, kad gali sumažėti kartu vartojamų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas.

*In vitro* tyrimai parodė, kad krizotinibas yra silpnas uridindifosfato gliukuronosiltransferazės (UGT)1A1 ir UGT2B7 inhibitorius, todėl gali padidinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra daugiausia metabolizuojami UGT1A1 (pvz. raltegraviro, irinotekano) ar UGT2B7 (morfino, naloksono), koncentraciją plazmoje.

Remiantis tyrimo *in vitro* duomenimis, numatoma, kad krizotinibas slopina žarnyno P-gp. Todėl skiriant krizotinibą kartu su vaistinėmis preparatais, kurie yra P-gp substratai (pvz.: digoksinu, dabigatranu, kolchicinu, pravastatinu), gali sustiprėti gydymasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

Skiriant vartoti krizotinibą kartu su šiais vaistiniais preparatais, rekomenduojamas atidus klinikinės būklės stebėjimas.

Krizotinibas *in vitro* yra OCT1 ir OCT2 inhibitorius, todėl gali padidinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra OCT1 ir OCT2 substratai (pvz., metformino, prokainamido), koncentraciją plazmoje.

#### Farmakodinaminė sąveika

Klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant krizotinibą buvo pastebėtas QT intervalo pailgėjimas. Todėl krizotinibo skyrimas vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kuri ilgina QT intervalą, vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *Torsades de pointes* (pvz.: IA [chinidinu, dizopiramidu] arba III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais [pvz.: amjodaronu, sotaloliu, dofetilidu, ibutilidu], metadonu, cisapridu, moksifloksacinu, antipsichoziniais vaistiniais preparatais ir kt.), turi būti atidžiai apsvarstytas. Vartojant kartu su tokiais vaistiniais preparatais, reikia stebėti QT intervalą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta bradikardija. Todėl dėl pernelyg didelės bradikardijos rizikos krizotinibas turi būti atsargiai vartojamas kartu su kitais bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais, pvz., ne dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais (tokiais, kaip verapamilis ar diltiazemas), beta adrenoreceptorių blokatoriais, klonidinu, guanfacinu, digoksinu, meflokvinu, cholinesterazės inhibitoriais, pilokarpinu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo XALKORI metu.

Veiksmingą kontracepcijos metodą reikia naudoti gydymo metu ir paskui bent 90 parų po gydymo pabaigos (žr. 4.5 skyrių).

### Nėštumas

Nėštumo metu vartojamas XALKORI gali pažeisti vaisių. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie krizotinibo vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Šio vaistinio preparato nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti. Nėščioms moterims arba pacientėms, kurios pastoja vartodamos krizotinibą, arba gydomiems vyrams, kurių partnerė yra nėščia, reikia paaiškinti galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Nežinoma, ar krizotinibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo pavojaus kūdikiui, motinai reikia patarti nežindyti vartojant XALKORI (žr. 5.3 skyrių).

### Vaisingumas

Remiantis neklinikinių tyrimų duomenimis, gydymas XALKORI gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Prieš gydymą ir moterys, ir vyrai turėtų konsultuotis dėl vaisingumo išsaugojimo.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar valdant mechanizmus, reikia būti atsargiems, nes XALKORI vartojančiam pacientui gali pasireikšti simptominė bradikardija (pvz., sinkopė, galvos svaigimas, hipotenzija), regėjimo sutrikimas arba nuovargis (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Toliau nurodyti duomenys gauti, vertinant XALKORI ekspoziciją 1 669 pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su teigiama ALK bei kurie dalyvavo dviejuose 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimuose (tyrimai 1007 ir 1014) ir dviejuose vienos grupės klinikiniuose tyrimuose (tyrimai 1001 ir 1005), taip pat 53 pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su teigiamu ROS1 ir kurie dalyvavo vienos grupės tyrime 1001, iš viso 1 722 pacientus (žr. 5.1 skyrių). Šie pacientai be pertraukų gėrė pradinę po 250 mg du kartus per parą dozę. Tyrime 1014 tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana krizotinibo vartojusių pacientų grupėje buvo 47 savaitės (N = 171); gydymo trukmės mediana pacientams, kuriems po chemoterapijos buvo paskirtas gydymas krizotinibu, buvo 23 savaitės (N = 109). Tyrime 1007 tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana krizotinibo vartojusių pacientų grupėje buvo 48 savaitės (N = 172). Pacientų, kuriems diagnozuotas NSPLV su teigiama ALK, tyrimuose 1001 (N = 154) ir 1005 (N = 1063) tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo atitinkamai 57 savaitės ir 45 savaitės. Pacientų, kuriems diagnozuotas NSPLV su teigiamu ROS1, tyrime 1001 (N = 53) tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 101 savaitė.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 1 722 pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su teigiama ALK arba teigiamu ROS1, buvo hepatotoksinis poveikis, IPL / pneumonitas, neutropenija ir QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 25\%$ ), pasireiškusios pacientams, kuriems diagnozuotas NSLPV su teigiama ALK arba teigiamu ROS1, buvo regėjimo sutrikimas, pykinimas, viduriavimas, vėmimas, edema, vidurių užkietėjimas, padidėjęs transaminazių aktyvumas, nuovargis, sumažėjęs apetitas, galvos svaigimas ir neuropatija.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelės forma

3 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 1 722 pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su teigiama ALK arba teigiamu ROS1 ir kurie vartojo krizotinibą dviejuose 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimuose (1007 ir 1014) ir dviejuose vienos grupės klinikiniuose tyrimuose (1001 ir 1005) (žr. 5.1 skyrių).

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 3\%$ , dažnis dėl įvairių priežasčių), dėl kurių prireikė laikinai nutraukti gydymą, buvo neutropenija (11%), padidėjęs transaminazių aktyvumas (7%), vėmimas (5%) ir pykinimas (4%). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 3\%$ , dažnis dėl įvairių priežasčių), dėl kurių reikėjo mažinti dozę, buvo padidėjęs transaminazių aktyvumas (4%) ir neutropenija (3%). Dėl įvairių priežasčių atsiradę nepageidaujami reiškiniai, kurie lėmė preparato vartojimo nutraukimą visam laikui, pasireiškė 302 pacientams (18%), o iš jų dažniausi ( $\geq 1\%$ ) buvo intersticinė plaučių liga (1%) ir padidėjęs transaminazių aktyvumas (1%).

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas, kurios nurodytos, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomi (negalima nustatyti pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis yra nurodytas mažėjančio sunkumo tvarka.

**Lentelė Nr. 3. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta krizotinibo klinikiniuose tyrimuose (N = 1 722)**

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Neutropenija <sup>a</sup> (22 %) Anemija <sup>b</sup> (15 %) Leukopenija <sup>c</sup> (15 %)		
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Apetito sumažėjimas (30 %)	Hipofosfatemija (6 %)	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Neuropatija <sup>d</sup> (25 %) Skonio pojūčio sutrikimas (21 %)		
<b>Akių sutrikimai</b>	Regėjimo sutrikimas <sup>e</sup> (63 %)		
<b>Širdies sutrikimai</b>	Galvos svaigimas <sup>f</sup> (26 %) Bradikardija <sup>g</sup> (13 %)	Širdies nepakankamumas <sup>h</sup> (1 %) Elektrokardiogramoje pailgėjęs QT intervalas (4 %) Sinkopė (3 %)	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Intersticinė plaučių liga <sup>i</sup> (3 %)	
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Vėmimas (51 %) Viduriavimas (54 %) Pykinimas (57 %) Vidurių užkietėjimas (43 %) Pilvo skausmas <sup>j</sup> (21 %)	Ezofagitas <sup>k</sup> (2 %) Dispepsija (8 %)	Virškinimo trakto perforacija <sup>l</sup> (< 1 %)
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Transaminazių aktyvumo padidėjimas <sup>m</sup> (32 %)	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje (7 %)	Kepenų funkcijos nepakankamumas (< 1 %)
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Bėrimas (13 %)		
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		Inkstų cistos <sup>n</sup> (3 %) Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas <sup>o</sup> (8%)	Ūminis inkstų nepakankamumas (<1 %) Inkstų nepakankamumas (<1 %)
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Edema <sup>p</sup> (47 %) Nuovargis (30 %)		
<b>Tyrimai</b>		Sumažėjęs testosterono kiekis kraujyje <sup>q</sup> (2 %)	

Įvykių apibūdinimai, reiškiantys tą pačią medicininę sąvoką arba būklę, sugrupuoti ir 3 lentelėje pateikti kaip viena nepageidaujama reakcija į vaistą. Apibūdinimai, apie kuriuos pranešimų tyrimo metu faktiškai gauta iki duomenų kirpinio datos ir kurie susiję su atitinkama nepageidaujama reakcija į vaistą, pateikti skliaustuose, kaip išvardyta toliau.

a. Neutropenija (febrilinė neutropenija, neutropenija, sumažėjęs neutrofilų kiekis).

b. Anemija (anemija, sumažėjęs hemoglobino kiekis, hipochrominė anemija).

c. Leukopenija (leukopenija, baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas).

- d. Neuropatija (deginimo pojūtis, dizestezija, „skruzdėlių bėgiojimo“ jutimas, eisenos sutrikimai, hiperestezija, hipostezija, hipotonija, motorinės funkcijos sutrikimas, raumenų atrofija, raumenų silpnumas, neuralgija, neuritas, periferinė neuropatija, neurotoksinis poveikis, parestezija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė-motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, šėivinio nervo paralyžius, polineuropatija, jutimų sutrikimas, odos deginimo pojūtis).
- e. Regėjimo sutrikimas (dvejinimasis akyse, matomi ratilai, šviesos baimė, subjektyvus nesančios šviesos jutimas, miglotas matymas, regėjimo aštrumo sumažėjimas, regėjimo ryškumo, regėjimo sutrikimas, regos perseveracija, smulkios stiklakūnio drumstys).
- f. Galvos svaigimas (pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas, galvos svaigimas keičiant padėtį, presinkopė).
- g. Bradikardija (bradikardija, sulėtėjęs širdies ritmas, sinusinė bradikardija).
- h. Širdies nepakankamumas (širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, sumažėjusi išstūmimo frakcija, kairiojo skilvelio nepakankamumas, plaučių edema). Klinikiniuose tyrimuose (n=1 722) 19 (1,1 %) krizotinibu gydytų pacientų išsivystė bet kurio laipsnio širdies nepakankamumas; 8 (0,5 %) pacientams buvo diagnozuotas 3 ar 4 laipsnio širdies nepakankamumas, o 3 (0,2 %) pacientai mirė.
- i. Intersticinė plaučių liga (ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, alveolitas, intersticinė plaučių liga, pneumonitas).
- j. Pilvo skausmas (nemalonus pojūtis pilve, pilvo skausmas, apatiniosios pilvo dalies skausmas, viršutiniosios pilvo dalies skausmas, pilvo skausmingumas).
- k. Ezofagitas (ezofagitas, stemplės opa).
- l. Virškinimo sistemos organų perforacija (skrandžio ir žarnyno perforacija, žarnų perforacija, storosios žarnos perforacija).
- m. Padidėjęs transaminazių aktyvumas (alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, kepenų funkcijos sutrikimas, nenormalūs kepenų funkcijų tyrimų rezultatai, transaminazių aktyvumo padidėjimas).
- n. Inkstų cistos (inkstų abscesai, inkstų cistos, hemoraginės inkstų cistos, inkstų cistos infekcija).
- o. Edema (veido edema, generalizuota edema, lokalus patinimas, lokali edema, edema, periferinė edema, edema apie akis).
- p. Sumažėjęs testosterono kiekis kraujyje (sumažėjęs testosterono kiekis kraujyje, hipogonadizmas, antrinis hipogonadizmas).

#### Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Hepatotoksinis poveikis*

Vaistinio preparato sukeltas hepatotoksinis poveikis su mirtina baigtimi klinikinių tyrimų metu buvo stebėtas 0,1 % krizotinibo vartojusių 1 722 pacientų. Mažiau kaip 1 % krizotinibo vartojusių pacientų klinikinių tyrimų metu kartu buvo stebėtas ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas  $\geq 3 \times \text{VNR}$  ir bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas  $\geq 2 \times \text{VNR}$  be reikšmingo šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo ( $\leq 2 \times \text{VNR}$ ).

ALT ar AST aktyvumo padidėjimas iki 3 ar 4 laipsnio buvo stebėtas atitinkamai 187 (11 %) ir 95 (6 %) pacientų. Septyniolikai pacientų (1 %) dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo reikėjo visam laikui nutraukti gydymą, tai leidžia teigti, kad šiuos reiškinius galima kontroliuoti keičiant dozę, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrime 1014 ALT ar AST aktyvumo padidėjimas iki 3 ar 4 laipsnio buvo užregistruotas atitinkamai 15 % ir 8 % pacientų, kurie buvo gydyti krizotinibu, palyginus su 2 % ir 1 % pacientų, kurie buvo gydyti chemoterapija. Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrime 1007 ALT ar AST aktyvumo padidėjimas iki 3 ar 4 laipsnio buvo stebėtas atitinkamai 18 % ir 9 % krizotinibo vartojusių pacientų bei 5 % ir  $< 1$  % chemoterapija gydytų pacientų.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas dažniausiai pasireiškė per pirmuosius 2 gydymo mėnesius. Krizotinibo tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai, 1 ar 2 laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimo pradžios laiko mediana buvo 23 dienos. 3 ar 4 laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimo pradžios laiko mediana buvo 43 dienos.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas iki 3 ar 4 laipsnio dažniausiai buvo grįžtamas, nutraukus dozavimą. Krizotinibo tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai (N = 1 722), dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo dozę teko mažinti 76 pacientams (4 %). Septyniolikai pacientų (1 %) teko visam laikui nutraukti gydymą.

Pacientus reikia stebėti dėl hepatotoksinio poveikio ir gydyti, kaip rekomenduojama 4.2 ir 4.4 skyriuose.

#### *Poveikis virškinimo traktui*

Pykinimas (57 %), viduriavimas (54 %), vėmimas (51 %) ir vidurių užkietėjimas (43 %) buvo dažniausi įvairių priešasčių sukelti virškinimo trakto reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta. Daugelis šių reiškinų buvo lengvi ar vidutinio sunkumo. Pykinimo ir vėmimo pradžios laiko mediana buvo 3 dienos, ir šie reiškiniai pasidarydavo retesni po 3 gydymo savaitių. Palaikomosios priemonės gali būti vaistiniai preparatai vėmimui stabdyti. Viduriavimo ir vidurių užkietėjimo pradžios mediana buvo atitinkamai 13 ir 17 dienų. Palaikomosios priemonės yra įprasti vaistiniai preparatai atitinkamai viduriavimui stabdyti arba vidurių laisvinamieji preparatai.

Krizotinibo klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos atvejus. Krizotinibą pateikus į rinką buvo pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos mirtinus atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### *QT intervalo pailgėjimas*

Tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai, QTcF (Fridericia metodu koreguoto QT) intervalas  $\geq 500$  ms buvo registruotas 34 (2,1 %) iš 1 619 pacientų, kuriems po pradinio vertinimo atliktas bent vienas EKG tyrimas, o didžiausias QTcF intervalo padidėjimas  $\geq 60$  ms, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo užregistruotas 79 (5,0 %) iš 1 585 pacientų, kuriems atliktas pradinio vertinimo EKG tyrimas ir bent vienas EKG tyrimas po pradinio vertinimo. 3 ar 4 laipsnio elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas dėl įvairių priešasčių buvo registruotas 27 (1,6 %) pacientams iš 1 722 (žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vienos grupės papildomame EKG tyrime (žr. 5.2 skyrių) naudojant akluoju rankiniu būdu išmatuotus EKG parametrus 11 pacientų (21 %) QTcF vertė, palyginti su pradine, padidėjo nuo  $\geq 30$  iki  $< 60$  ms ir vienam pacientui (2 %) QTcF vertė, palyginti su pradine, padidėjo  $\geq 60$  ms. Nei vienam pacientui QTcF nesiekė maksimalios  $\geq 480$  ms vertės. Centrinė tendencijų analizė parodė, kad didžiausias QTcF intervalo vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo 12,3 ms (95 % PI 5,1-19,5 ms taikant dispersinės analizės [ANOVA] mažiausiųjų kvadratų [MK] vidurkį), kuris buvo užregistruotas 2 ciklo 1-ą dieną, praėjus 6 valandoms po vartojimo. Visos MK vidutinio pokyčio, palyginti su pradiniu QTcF lygiu, 90 % PI viršutinės ribos visų 2 ciklo 1-os dienos tiriamųjų momentų metu buvo  $< 20$  ms.

QT intervalo pailgėjimo pasekmė gali būti aritmija ir tai yra staigios mirties rizikos faktorius. QT intervalo pailgėjimas kliniškai gali pasireikšti kaip bradikardija, svaigulys ir alpimas. Elektrolitų disbalansas, dehidracija ir bradikardija gali dar padidinti QTc intervalo pailgėjimo riziką, todėl periodinis EKG ir elektrolitų kiekio ištyrimas rekomenduojamas pacientams turintiems GI toksiškumą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Bradikardija*

Tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai, įvairių priešasčių sukelta bradikardija pasireiškė 219 (13 %) krizotinibo vartojusiems pacientams iš 1 722. Daugeliu atvejų sutrikimas buvo lengvas. Pulso dažnis  $< 50$  tvinksnų per minutę buvo užregistruotas iš viso 259 (16 %) pacientams, kuriems po pradinio vertinimo atliktas bent 1 gyvybinių požymių vertinimas, iš 1 666.

Reikia atidžiai įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus, susijusius su bradikardija. Pacientus, kuriems pasireiškia simptominė bradikardija, reikia gydyti, kaip rekomenduojama Dozės keitimo bei Ispėjimų ir atsargumo priemonių skyriuose (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### *Intersticinė plaučių liga / pneumonitas*

Pacientams, gydytiems krizotinibu, gali išsivystyti sunki, gyvybei pavojinga arba mirtina intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas. Tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai (N=1 722), 50 (3 %) pacientams, gydytiems krizotinibu, pasireiškė įvairaus sunkumo laipsnio IPL dėl bet kokios priežasties, įskaitant

18 (1 %) pacientų, kuriems buvo 3 ar 4 laipsnio liga, ir 8 (< 1 %) pacientus, kuriems ji baigėsi mirtimi. Remiantis nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) pacientų, kuriems diagnozuotas NSLPV su teigiama ALK (N = 1 669), vertinimo išvadamis, 20 (1,2 %) pacientų sirgo IPL / pneumonitu, įskaitant 10 (<1%) pacientų, kuriems liga baigėsi mirtimi. Šie atvejai paprastai pasireiškė per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Reikia stebėti pacientus, kuriems pasireiškia IPL / pneumonitą rodantys simptomai. Reikia atmesti kitas galimas IPL / pneumonito priežastis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Regėjimo sutrikimai*

Atliekant klinikinius krizotinibo tyrimus, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai (N = 1 722), pranešta apie 4 (0,2 %) pacientams nustatytą 4 laipsnio akipločio defektą su aklumu. Kaip galimos aklumo priežastys nurodytos regos nervo atrofija ir regos nervo sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Krizotinibo grupėje 1 084 (63 %) pacientams iš 1 722 pasireiškė įvairių priežasčių, įvairių laipsnių matymo sutrikimai; dažniausiai tai buvo regėjimo funkcijos sutrikimai, fotopsija, neryškus matymas ir stiklakūnio drumstys. Iš 1 084 pacientų, kuriems pasireiškė regėjimo sutrikimų, 95 % pacientų sutrikimai buvo lengvi. Septyniems pacientams (0,4 %) gydymą reikėjo trumpam nutraukti, o 2 pacientams (0,1 %) dėl regos sutrikimų reikėjo sumažinti dozę. Iš 1 722 krizotinibo vartojusių pacientų dėl regos sutrikimų gydymo visam laikui nereikėjo nutraukti nė vienam.

Remiantis Regėjimo simptomų vertinimo klausimynu (angl., *Visual Symptom Assessment Questionnaire [VSAQ-ALK]*), tyrime 1007 ir tyrime 1014 pacientams, kurie buvo gydyti krizotinibu, regėjimo sutrikimai pasireiškė dažniau, palyginti su pacientais, kurie buvo gydyti chemoterapija. Regėjimo sutrikimai paprastai prasidėdavo pirmąją vaisto vartojimo savaitę. 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimuose 1007 ir 1014 daugeliui pacientų krizotinibo grupėje (> 50 %) pasireiškė regėjimo sutrikimų; jų dažnis – nuo 4 iki 7 dienų kiekvieną savaitę, trukmė – iki 1 minutės; kaip buvo nurodyta pacientų VSAQ-ALK klausimyne, jų įtaka kasdieninei veiklai buvo nedidelė arba nebuvo jokios įtakos (nuo 0 iki 3 balų, kai didžiausias balų skaičius 10).

54 pacientams, sergantiems NSLPV ir vartojantiems krizotinibo po 250 mg du kartus per parą, buvo atliktas oftalmologinis subtyrimas, kurio metu buvo atliekami tam tikri akių tyrimai nustatytais laikotarpiais. Trisdešimt aštuoniems (70,4 %) iš 54 pacientų pasireiškė gydymo metu atsiradęs akių sutrikimo (pagal organų sistemų klases) visų priežastinių ryšių nepageidaujamas reiškinys; iš jų 30 pacientų buvo atlikti akių tyrimai. Iš 30 pacientų 14 (36,8 %) pacientų pasireiškė bet kokio tipo akių sutrikimų, o 16 (42,1 %) pacientų nebuvo nustatyta jokių akių pakitimų. Dažniausiai pasireiškę pakitimai nustatyti atliekant biomikroskopiją su plyšine lempa (21,1 %), akies dugno apžiūrą (15,8 %) ir tiriant regėjimo aštrumą (13,2 %). Daugeliui pacientų jau anksčiau yra buvę akių sutrikimų ir gretutinių ligų, dėl kurių galėjo atsirasti akių pakitimų, ir nebuvo galima nustatyti aiškaus priežastinio ryšio su krizotinibu. Nebuvo pakitimų, vertinant ląstelių skaičių vandeningajame skystyje ir priekinės kameros vandeningojo skysčio švytėjimą. Nebuvo su krizotinibu susijusių regėjimo sutrikimų, dėl kurių būtų pakitęs geriausias koreguotas regėjimo aštrumas, stiklakūnis, tinklainė ar regos nervas.

Pacientams, kuriems išsivystė naujas 4 laipsnio aklumas, gydymą krizotinibu reikia nutraukti ir atlikti oftalmologinį vertinimą. Jeigu regėjimo sutrikimas neišnyksta arba sunkėja, rekomenduojama atlikti oftalmologinį vertinimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

#### *Poveikis nervų sistemai*

Įvairių priežasčių sukelta neuropatija pasireiškė 435 (25 %) iš 1 722 krizotinibu gydytų pacientų (kaip nurodyta 3 lentelėje). Šių tyrimų metu taip pat labai dažnai buvo pranešta apie skonio pojūčio pokytį, kuris dažniausiai buvo 1 sunkumo laipsnio.

#### *Inkstų cistos*

Įvairių priežasčių sukeltos sudėtinės inkstų cistos pasireiškė 52 (3 %) krizotinibo vartojusių pacientų iš 1 722. Kai kuriems pacientams buvo stebėta lokali cistų invazija už inkstų ribų. Jei pacientui atsiranda cistų, reikėtų apsvaistyti dėl periodinės patikros, atliekant vaizdų ir šlapimo tyrimus.

### *Neutropenija ir leukopenija*

Tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai (N = 1 722), 3 ar 4 laipsnio neutropenija buvo 212 krizotinibu gydytų pacientų (12 %). Bet kokio sunkumo laipsnio neutropenijos pradžios laiko mediana buvo 89 dienos. Dėl neutropenijos reikėjo mažinti dozę ar visam laikui nutraukti gydymą atitinkamai 3 % ir < 1 % pacientų. Krizotinibo klinikiniuose tyrimuose mažiau nei 0,5 % pacientų pasireiškė febrilinė neutropenija.

Tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai (N = 1 722), 3 ar 4 laipsnio leukopenija buvo pastebėta 48 (3 %) pacientams, gydytiems krizotinibu. Bet kokio sunkumo laipsnio leukopenijos pradžios laiko mediana buvo 85 dienos.

Dėl leukopenijos reikėjo mažinti dozę 0,5 % pacientų, o dėl leukopenijos visam laikui nutraukti gydymo nereikėjo nė vienam pacientui.

Krizotinibo klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu anaplatinės limfomos kinazės (ALK) arba ROS1 atžvilgiu NSLPV sergantys pacientai, 3 ar 4 laipsnio leukocitų ir neutrofilų sumažėjimo dažnis buvo atitinkamai 4 % ir 13 %.

Reikia stebėti visų kraujo ląstelių kiekius, įskaitant skirtingų baltųjų kraujo ląstelių kiekius pagal kliniškes indikacijas, dažniau kartojant tyrimus, jeigu pasireiškia 3 arba 4 sunkumo laipsnio sutrikimas, karščiavimas arba infekcija. Apie pacientus, kuriems atsiranda hematologinių laboratorinių tyrimų sutrikimų, žr. 4.2 skyriuje.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Perdozavimo gydymą vaistiniaisiais preparatais sudaro palaikomojo gydymo priemonės. Priešnuodžio XALKORI nėra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE16.

### Veikimo mechanizmas

Krizotinibas yra maža molekulė, kuri yra selektyvus tirozino kinazės ALK receptorių (TKR) ir jų onkogeninių variantų (t. y. ALK fuzijos ir selektyvių ALK mutacijų) inhibitorius. Be to, krizotinibas yra hepatocitų augimo faktoriaus receptoriaus (angl., *the Hepatocyte Growth Factor Receptor [HGFR], c-Met*) TKR, ROS1 (c-ros) ir *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) TKR inhibitorius. Nustatyta, kad priklausomai nuo koncentracijos krizotinibas slopina ALK, ROS1 ir *c-Met* kinazės aktyvumą biologiniuose mėginiuose, slopina fosforilinimą ir moduliuoja nuo kinazės priklausomus fenotipus ląstelių mėginiuose. Nustatyta, kad krizotinibas pasižymi stipriu selektyviu augimą slopinančiu aktyvumu ir indukuoja apoptozę naviko ląstelių linijose, kuriose pasireiškia ALK fuzija (įskaitant dygiaodžių su mikrovamzdeliais susijusią į baltymą panašią 4 [EML4]-ALK ir nukleofozmino [NPM]-ALK), ROS1 fuzija arba ALK arba *MET* geno lokuso amplifikacija. Buvo įrodytas krizotinibo priešnavikinis veiksmingumas, įskaitant žymų citoredukcinį priešnavikinį aktyvumą, pelių navikų



ksenotransplantato audiniuose su ALK fuzijos baltymų ekspresija. Krizotinibo priešnavikinis veiksmingumas priklausė nuo dozės ir buvo susijęs su farmakodinaminiu ALK fuzijos baltymų (įskaitant EML4-ALK ir NPM-ALK) fosforilavimo slopinimu navikuose *in vivo*. Krizotinibas taip pat parodė didelį priešnavikinį aktyvumą atliekant pelių ksenotransplantatų tyrimus, kuriuose augliai buvo sukurti naudojant NIH-3T3 ląstelių eilių rinkinį, sukurtą išreikšti pagrindines žmogaus navikuose nustatytas ROS1 fuzijas. Krizotinibo priešnavikinis veiksmingumas priklausė nuo dozės ir *in vivo* koreliavosi su ROS1 fosforilavimo slopinimu.

### Klinikiniai tyrimai

*Anksčiau negydytas teigiamas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitęs NSLPV – 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimas 1014*

Krizotinibo veiksmingumas ir saugumas teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu metastazavusiu NSLPV sergantiems ir anksčiau dėl išplitusios ligos sisteminio poveikio vaistais negydytiems pacientams buvo atskleistas visuotiniame, atsitiktinių imčių, atvirame tyrime 1014.

Visoje analizuojamoje populiacijoje buvo 343 pacientai, sergantys teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu NSLPV. Diagnozė prieš atsitiktinę atranką buvo patvirtinta fluorescencinės *in situ* hibridizacijos (FISH) metodu. 172 pacientams atsitiktinai buvo paskirta vartoti krizotinibo ir 171 pacientui buvo paskirta chemoterapija (pemetreksedo+karboplatinos arba cisplatinos, iki 6 gydymo ciklų). Demografinės ir ligos charakteristikos visoje tyrimo populiacijoje buvo tokios: 62 % tiriamųjų asmenų buvo moterys, amžiaus mediana – 53 metai, tyrimo pradžioje bendra būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (ECOG) 0 arba 1 (95 %), 51 % baltaodžių, 46 % kilusių iš Azijos, 4 % sudarė rūkantieji, 32 % rūkė praityje, 64 % nerūkė niekada. Bendrosios tyrimo populiacijos ligos charakteristikos: 98 % pacientų sirgo metastazuojančia ligos forma, 92 % auglių pagal histologinę struktūrą buvo adenokarcinomos, 27 % pacientų metastazių rasta galvos smegenyse.

Pacientai galėjo tęsti gydymą krizotinibu po ligos progresavimo, apibūdinamo solidinių navikų gydymo poveikio kriterijais (RECIST), jeigu, tyrėjo nuomone, tai klinikiniu požiūriu vis dar buvo naudinga pacientui. Pastebėjus objektyvių ligos progresavimo požymių mažiausiai 3 savaites gydymą tęsė 65 pacientai iš 89 (73 %), gydytų krizotinibu, ir 11 (8,3 %) iš 132 chemoterapija gydytų pacientų. Pacientai, kuriems atsitiktinai buvo paskirta chemoterapija, po ligos progresavimo, apibūdinamo RECIST kriterijais, kuri patvirtino nepriklausomas radiologinis vertinimas (NRV), galėjo pereiti į krizotinibo vartojusią grupę. Po chemoterapijos krizotinibu buvo gydyti 144 (84 %) pacientai.

Krizotinibas reikšmingai pailgino laikotarpį iki ligos progresavimo (LLP), palyginti su chemoterapija, kaip nustatė NRV. Tai buvo pagrindinis tyrimo tikslas. Naudingas krizotinibo poveikis laikotarpio iki ligos progresavimo trukmei buvo pastebėtas visuose pacientų pogrupiuose pagal jų charakteristikas tyrimo pradžioje – amžių, lytį, rasę, rūkymo būseną, laiką nuo diagnozės nustatymo, bendrą būklę pagal ECOG ir metastazių galvos smegenyse buvimą. Krizotinibu gydytiems pacientams nustatyta geresnė bendrojo išgyvenimo trukmės (BIT) skaitinė vertė, tačiau šis pagerėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas. Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimo 1014 veiksmingumo duomenys apibendrinti 4 lentelėje bei Kaplan-Meier LLP ir BIT kreivėse, atitinkamai pateiktose 1 ir 2 pav.

**Lentelė Nr. 4. Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimo 1014 veiksmingumo duomenys (visa analizuojama populiacija) teigiamu anaplazinės limfomos kinazės atžvilgiu išplitusiu NSLPV sergantiems ir anksčiau negydytiems pacientams\***

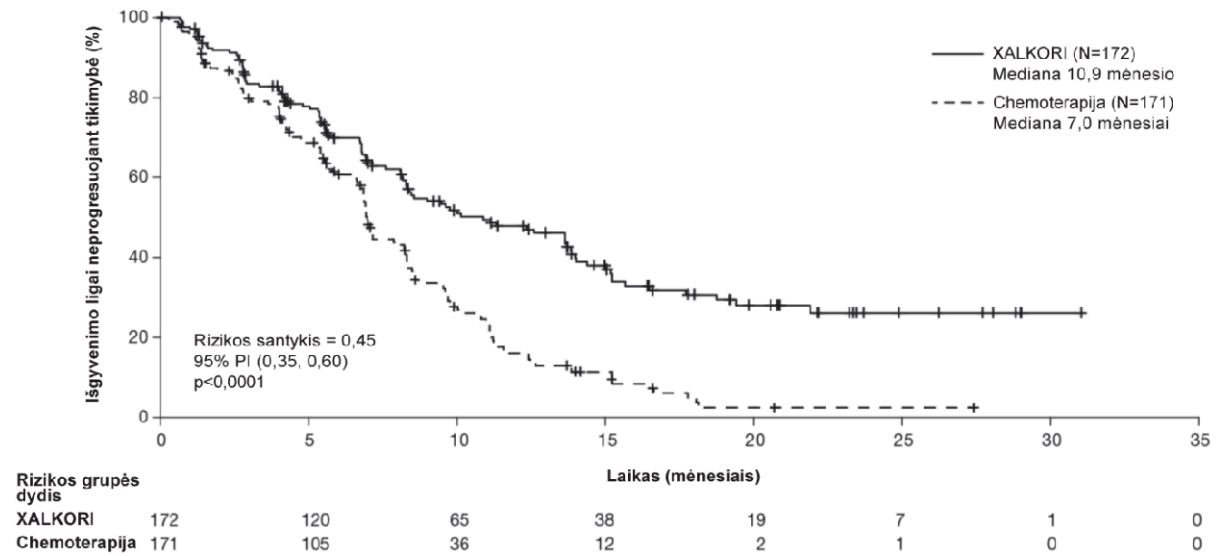
<b>Atsako rodmuo</b>	<b>Krizotinibas N = 172</b>	<b>Chemoterapija N = 171</b>
<b>Laikas iki ligos progresavimo (remiantis NRV)</b>		
Pacientų, kuriems užregistruotas įvykis, skaičius, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Laiko iki ligos progresavimo mediana, mėnesiai (95 % PI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 <sup>a</sup> (6,8, 8,2)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>	0,45 (0,35, 0,60)	
p-vertė <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Bendrojo išgyvenimo trukmė<sup>d</sup></b>		
Mirties atvejų skaičius, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Bendrojo išgyvenimo trukmės mediana, mėnesiai (95 % PI)	NP (45,8, NP)	47,5 (32,2, NP)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>	0,76 (0,55, 1,05)	
p-vertė <sup>c</sup>	0,0489	
Tikimybė išgyventi 12-ą mėnesį, <sup>d</sup> % (95 % PI)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Tikimybė išgyventi 18-ą mėnesį, <sup>d</sup> % (95 % PI)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Tikimybė išgyventi 48-ą mėnesį, <sup>d</sup> % (95 % PI)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
<b>Objektyvaus atsako dažnis (remiantis NRV)</b>		
Objektyvaus atsako dažnis % (95% CI)	74% (67, 81)	45% <sup>e</sup> (37, 53)
p-vertė <sup>f</sup>	< 0,0001	
<b>Atsako trukmė</b>		
Mėnesiai <sup>g</sup> (95 % PI)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; NRV = nepriklausomas radiologinis vertinimas; N / n = pacientų skaičius; NP = nepasiekta; LLP = laikotarpis iki ligos progresavimo; BIT = bendrojo išgyvenimo trukmė.

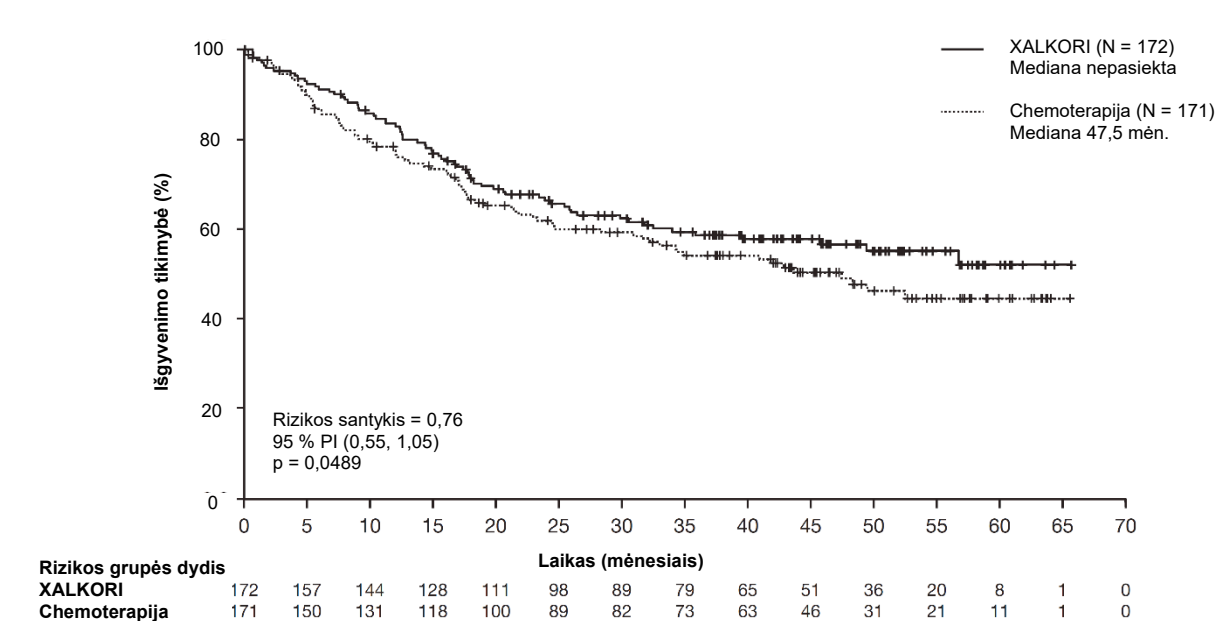
\* LLP, objektyvaus atsako dažnis ir atsako trukmė nurodyti remiantis duomenimis, gautais iki duomenų rinkimo pabaigos datos 2013 m. lapkričio 30 d.; BIT nurodyta remiantis duomenimis, gautais iki paskutinio paciento paskutinio vizito datos 2016 m. lapkričio 30 d., ir pateikta atsižvelgiant į stebėjimo laikotarpį, kurio mediana – maždaug 46 mėnesiai.

- LLP laiko mediana buvo 6,9 mėnesio (95 % PI: 6,6, 8,3) vartojusiems pemetreksedo / cisplatinos (RS = 0,49; p-vertė < 0,0001, krizotinibą palyginti su pemetreksedu / cisplatinu) ir 7,0 mėnesiai (95 % PI: 5,9, 8,3) vartojusiems pemetreksedo / karboplatinos (RS = 0,45; p-vertė < 0,0001, krizotinibą palyginti su pemetreksedu / karboplatinu).
- Remiantis stratifikuota Cox proporcinės rizikos analize.
- Remiantis stratifikuotu logaritminio rango (log-rank) testu (vienpusiu).
- Atnaujinta remiantis galutine BIT analize. BIT analizė nebuvo koreguojama pagal galimą dėl keičiamo gydymo atsiradusį klaidinantį poveikį (po chemoterapijos krizotinibu buvo gydyti 144 [84 %] pacientai).
- Objektyvaus atsako dažnis buvo 47 % (95 % PI: 37, 58) vartojusiems pemetreksedo / cisplatinos (p-vertė < 0,0001, palyginti su krizotinibu) ir 44 % (95 % PI: 32, 55) vartojusiems pemetreksedo / karboplatinos (p-vertė < 0,0001, palyginti su krizotinibu).
- Remiantis stratifikuotu Cochran-Mantel-Haenszel testu (dvipusiu).
- Apskaičiuota naudojant Kaplan-Meier metodą.

**1 pav. Kaplan-Meier kreivės – laikas iki ligos progresavimo (remiantis NRV) pagal gydymo grupes, atsitiktinių imčių 3 fazės tyrime 1014 (pilnos analizės populiacija), teigiamu anaplazinės limfomos kinazės atžvilgiu išplitusiu NSLPV sergantiems ir anksčiau negydytiems pacientams**



**2 pav. Kaplan-Meier kreivės – bendrojo išgyvenimo trukmė pagal gydymo grupes, atsitiktinių imčių 3 fazės tyrime 1014 (pilnos analizės populiacija), teigiamu anaplazinės limfomos kinazės atžvilgiu išplitusiu NSLPV sergantiems ir anksčiau negydytiems pacientams**



Pacientams, kuriems anksčiau skirtas gydymas dėl tyrimo pradžioje buvusių metastazių galvos smegenyse, laiko iki ligos progresavimo kaukolės viduje (IC-TTP) mediana buvo 15,7 mėnesiai krizotinibo vartojusioje grupėje (N = 39) ir 12,5 mėnesiai chemoterapija gydytų pacientų grupėje (N = 40) (RS = 0,45 [95 % PI: 0,19, 1,07]; viopusio testo p-vertė 0,0315). Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje metastazių galvos smegenyse nebuvo, IC-TTP mediana nebuvo pasiekta nei krizotinibo vartojusių (N = 132), nei chemoterapija gydytų pacientų grupėje (N = 131) (RS = 0,69 [95 % PI: 0,33, 1,45]; viopusio testo p-vertė 0,1617).

Pacientų pateikti simptomų ir bendros gyvenimo kokybės vertinimai surinkti naudojant klausimyną EORTC QLQ-C30 ir jo modulį plaučių vėžiui (EORTC QLQ-LC13). Tyrimo pradžioje ir mažiausiai

per vieną paskesnę vizitą EORTC QLQ-C30 ir LC13 klausimynus užpildė iš viso 166 krizotinibo vartoję pacientai ir 163 chemoterapija gydyti pacientai. Krizotinibo vartojusioje grupėje, palyginti su chemoterapija gydytų pacientų grupe, bendra gyvenimo kokybė reikšmingai labiau pagerėjo (bendras balo pokyčio nuo tyrimo pradžios skirtumas 13,8; p-vertė < 0,0001).

Laikas iki būklės blogėjimo (angl. *Time to Deterioration* – TTD) buvo iš anksto apibrėžtas, kaip pirmą kartą nustatytas skausmo krūtinėje, kosulio ar dusulio, vertinamų pagal EORTC QLQ-LC13 klausimyną, įvertinimo padidėjimas  $\geq 10$  balų nuo tyrimo pradžios.

Krizotinibas sukėlė teigiamą poveikį simptomams, reikšmingai pailgindamas TTD, palyginti su chemoterapija (mediana 2,1 mėnesių, palyginti su 0,5 mėnesio; RS = 0,59; 95 % PI: 0,45, 0,77; Hochbergo koreguotas logaritminio rango dvipusis testas, p-vertė = 0,0005).

*Anksčiau gydytas teigiamas anaplatinės limfomos kinazės atžvilgiu išplitęs NSLPV – atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas 1007* Krizotinibo veiksmingumas ir saugumas gydant pacientus, sergančius teigiamu ALK atžvilgiu metastazuojančiu NSPLV, kuriems dėl ligos plitimo anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas, buvo įrodytas visuotiniame atsitiktinių imčių, atviraime tyrime 1007.

Visą analizuojamą populiaciją sudarė 347 pacientai, sergantys teigiamu ALK atžvilgiu išplitusiu NSPLV, kuriems diagnozė prieš atsitiktinę atranką buvo patvirtinta atliekant FISH testą. Krizotinibo atsitiktinai buvo paskirta vartoti 173 pacientams, o 174 pacientams atsitiktinai buvo paskirtas chemoterapinis gydymas (pemetreksedu arba docetakseliu). Demografinės ir ligos charakteristikos visoje tyrimo populiacijoje buvo tokios: 56 % tiriamųjų asmenų buvo moterys, amžiaus mediana – 50 metų, bendra būklė pagal ECOG 0 (39 %) arba 1 (52 %), 52 % baltaodžių, 45 % kilusių iš Azijos, 4 % sudarė šiuo metu rūkantieji, 33 % rūkė praeityje, 63 % nerūkė niekada, 93 % pacientų sirgo metastazuojančia ligos forma, 93 % auglių pagal histologinę struktūrą buvo adenokarcinomos.

Pacientai galėjo tęsti paskirtą gydymą po ligos progresavimo, apibūdinamo RECIST kriterijais, jeigu, tyrėjo nuomone, tai klinikiniu požiūriu vis dar buvo naudinga pacientui. Penkiasdešimt aštuoni iš 84 (69 %) pacientų, gydytų krizotinibu, ir 17 iš 119 (14 %) pacientų, gydytų chemoterapija, tęsė gydymą mažiausiai 3 savaites po objektyvaus ligos progresavimo. Pacientai, kuriems atsitiktinai buvo paskirta chemoterapija, po ligos progresavimo, apibūdinamo RECIST kriterijais, kuri patvirtino nepriklausomas radiologinis vertinimas (NRV), galėjo pereiti į krizotinibo vartojusią grupę.

Krizotinibas ženkliai pailgino LLP trukmę (pagrindinis tyrimo tikslas), palyginti su chemoterapija, remiantis NRV. Palankus krizotinibo poveikis LLP rodikliui buvo pastebėtas visuose pacientų pogrupiuose pagal jų charakteristikas tyrimo pradžioje, pvz., amžių, lytį, rasę, rūkymo būseną, laikotarpį po diagnozės nustatymo, ECOG veiklumo būklės įvertinimą, metastazes galvos smegenyse ir buvusį EGFR TKI gydymą.

5 lentelėje apibendrinami tyrimo 1007 veiksmingumo duomenys, o 4 ir 5 pav. pavaizduotos atitinkamai Kaplan-Meier LLP ir BIT kreivės.

**Lentelė Nr. 5. 3 fazės atsitiktinių imčių 1007 tyrimo veiksmingumo rezultatai gydant anksčiau gydytus pacientus, sergančius išplitusiu NSLPV su teigiama ALK (pilnos analizės populiacija)\***

Atsako rodmuo	Krizotinibas N = 173	Chemoterapija N = 174
<b>Laikotarpis iki ligos progresavimo (remiantis NRV)</b>		
Pacientų, kuriems užregistruotas įvykis, skaičius, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Įvykio pobūdis, n (%)		
Ligos progresavimas	84 (49 %)	119 (68 %)
Mirtis be objektyvaus ligos progresavimo	16 (9 %)	8 (5 %)
LLP trukmės mediana mėnesiais (95 % PI)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 <sup>a</sup> (2,6, 4,3)
RS (95 % PI) <sup>b</sup>	0,49 (0,37, 0,64)	
p-vertė <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Bendrojo išgyvenimo trukmė<sup>d</sup></b>		
Mirties atvejų skaičius, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
BIT mediana mėnesiais (95 % PI)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
RS (95 % PI) <sup>b</sup>	0,85 (0,66, 1,10)	
p-vertė <sup>c</sup>	0,1145	
Tikimybė išgyventi 6 mėnesius, <sup>e</sup> % (95 % PI)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
Tikimybė išgyventi 1 metus, <sup>e</sup> % (95 % PI)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
<b>Objektyvaus atsako dažnis (remiantis NRV)</b>		
Objektyvaus atsako dažnis % (95 % PI)	65 % (58, 72)	20 % <sup>f</sup> (14, 26)
p-vertė <sup>g</sup>	<0,0001	
<b>Atsako trukmė</b>		
Mediana <sup>e</sup> , mėnesiais (95 % PI)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; NRV = nepriklausomas radiologinis vertinimas; N / n = pacientų skaičius; LLP = laikotarpis iki ligos progresavimo; BIT = bendrojo išgyvenimo trukmė

\* LLP, objektyvus atsako dažnis ir atsako trukmė pateikti pagal duomenų rinkimo pabaigos datą 2012 m. kovo 30 d.; BIT pateikta pagal duomenų rinkimo pabaigos datą 2015 m. rugpjūčio 31 d.

a. LLP mediana buvo 4,2 mėnesio (95 % PI: 2,8, 5,7), gydant pemetreksedu (RS=0,59; p-reikšmė = 0,0004 krizotinibą palyginti su pemetreksedu) ir 2,6 mėnesio (95 % PI: 1,6, 4,0), gydant docetakseliu (RS=0,30; p-reikšmė <0,0001 krizotinibą palyginti su docetakseliu).

b. Remiantis Cox proporcinės rizikos stratifikuota analize.

c. Remiantis stratifikuotu logaritminio rango testu (vienpusiu).

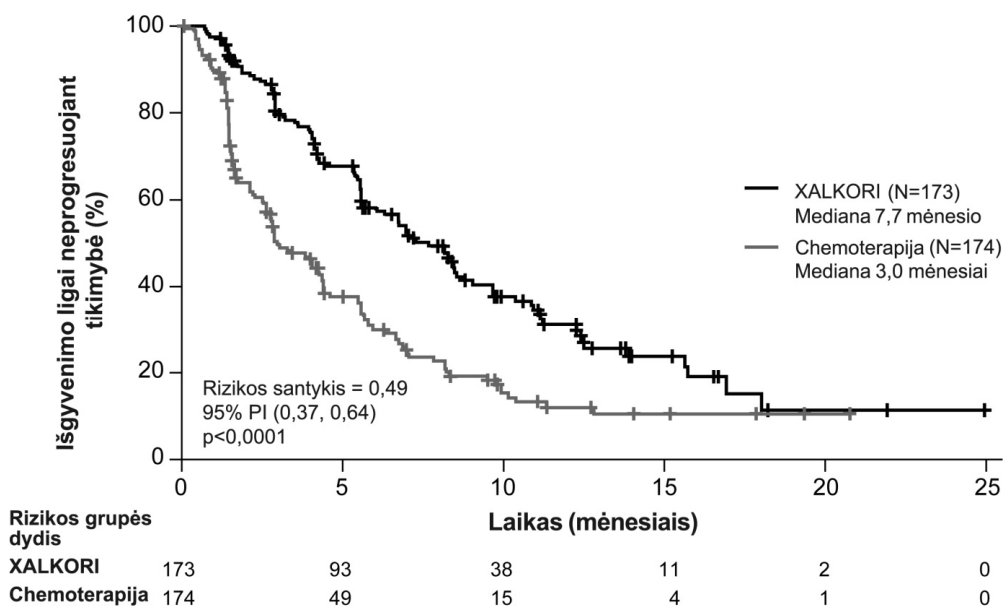
d. Atnaujinta pagal galutinę BIT analizę. Galutinė BIT analizė nebuvo koreguojama pagal galimą dėl keičiamo gydymo atsiradusį klaidinantį poveikį (154 (89 %) pacientai toliau buvo gydyti krizotinibu).

e. Apskaičiuota taikant Kaplan-Meier metodą.

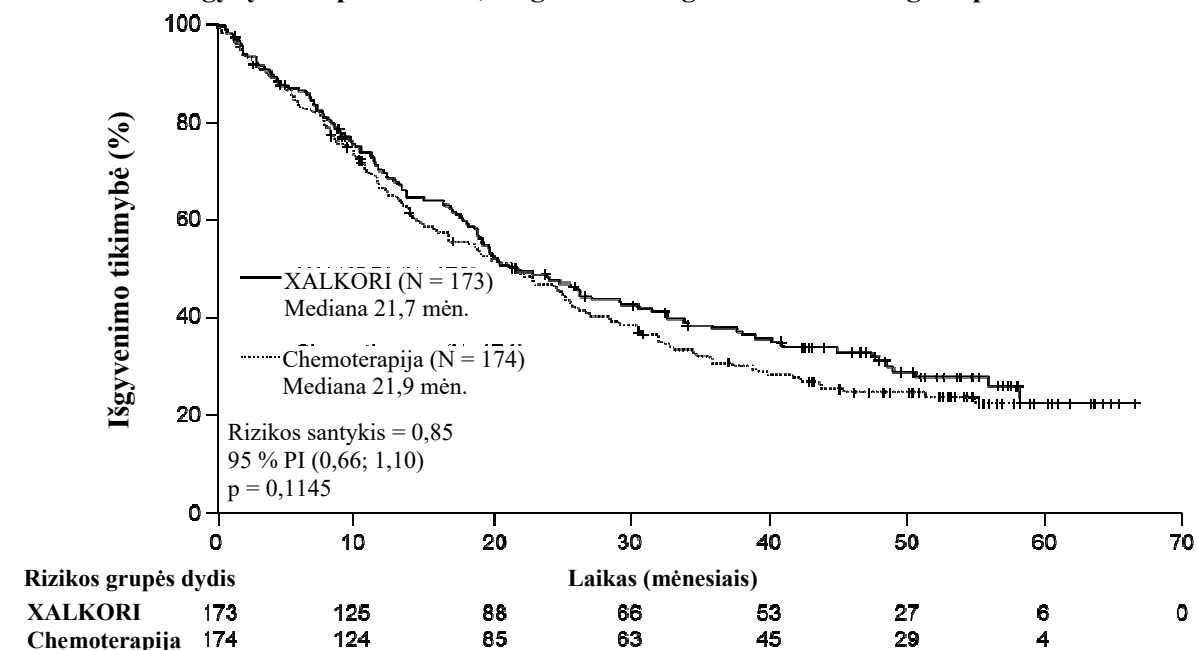
f. OAD buvo 29 % (95 % PI: 21 %, 39 %), gydant pemetreksedu (p-reikšmė < 0,0001, palyginti su krizotinibu) ir 7 % (95 % PI: 2 %, 16 %), gydant docetakseliu (p-reikšmė <0,0001, palyginti su krizotinibu).

g. Remiantis stratifikuotu Cochran-Mantel-Haenszel testu (dvipusiu).

**3 pav. Kaplan-Meier laikotarpio iki ligos progresavimo kreivės (remiantis NRV) 3 fazės atsitiktinių imčių tyrime 1007, pagal gydymo grupes (pilnos analizės populiacija), anksčiau gydytiems pacientams, sergantiems teigiamu ALK atžvilgiu išplitusiu NSLPV**



**4 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo trukmės kreivės 3 fazės atsitiktinių imčių tyrime 1007, pagal gydymo grupes (pilnos analizės populiacija), anksčiau gydytiems pacientams, sergantiems teigiamu ALK atžvilgiu išplitusiu NSLPV**



Į 3 fazės tyrimą 1007 buvo įtraukti 52 pacientai, gydyti krizotinibu, ir 57 chemoterapija gydyti pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti ar negydyti dėl simptomų nesukeliančių metastazių galvos smegenyse. Intrakranijinės ligos kontrolės dažnis (angl. *Intracranial Disease Control Rate – IC-DCR*) po 12 savaičių buvo atitinkamai 65 % ir 46 % krizotinibu ir chemoterapija gydytiems pacientams.

Pacientų pateikti simptomų ir bendros gyvenimo kokybės vertinimai surinkti naudojant klausimyną EORTC QLQ-C30 ir jo modulį plaučių vėžiui (EORTC QLQ-LC13) tyrimo pradžioje (1-oji diena, 1-asis ciklas) ir 1-ąją kiekvieno paskesnio gydymo ciklo dieną. Iš viso 162 pacientai krizotinibo grupėje ir 151 pacientas chemoterapijos grupėje užpildė EORTC QLQ-C30 ir LC-13 klausimynus pradinio vertinimo metu ir mažiausiai vieną kartą vėliau po pradinio vizito.

Krizotinibas turėjo teigiamos įtakos ligos simptomams ir reikšmingai pailgino laikotarpį iki būklės pablogėjimo (mediana 4,5 mėnesio, palyginti su 1,4 mėnesio) pagal pacientų įvertinusių krūtinės skausmo, dusulio ar kosulio simptomus, pranešimus, palyginti su chemoterapija (RS 0,504; 95 % PI: 0,37, 0,66; pagal Hochberg koreguoto logaritminio rango (dvipusio) p-reikšmė < 0,0001).

Vartojant krizotinibą buvo nustatytas ženkliai didesnis pagerėjimas nuo pradinio vertinimo, palyginti su chemoterapija, vertinant pagal alopeciją (ciklai nuo 2 iki 15; p-reikšmė < 0,05), kosulį (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,0001), dusulį (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,0001), atsikosėjimą krauju (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,05), rankos ar peties skausmą (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,0001), krūtinės skausmą (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,0001) ir skausmą kitose kūno vietose (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,05). Vartojant krizotinibą buvo ženkliai mažesnis pablogėjimas nuo pradinio vertinimo, palyginti su chemoterapija, vertinant pagal periferinę neuropatiją (ciklai nuo 6 iki 20; p-reikšmė < 0,05), disfagiją (ciklai nuo 5 iki 11; p-reikšmė < 0,05) ir burnos skausmą (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,05).

Krizotinibas pagerino bendrąją gyvenimo kokybę, ir krizotinibo grupėje buvo stebėtas ženkliai didesnis pagerėjimas nuo pradinio vertinimo, palyginti su chemoterapijos grupe (ciklai nuo 2 iki 20; p-reikšmė < 0,05).

#### *Išplitusio NSLPV su teigiama ALK vienos grupės tyrimai*

Išplitusio NSLPV su teigiama ALK gydymas vienu vaistiniu preparatu krizotinibu buvo tirtas keliuose centruose atliktų tarptautinių vienos grupės dviejų tyrimų metu (1001 ir 1005 tyrimai). Iš šiuose tyrimuose dalyvavusių pacientų toliau aprašytiems pacientams anksčiau buvo skirtas sisteminis lokaliai išplitusios arba metastazavusios ligos gydymas. Abiejų tyrimų svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijus, RECIST.

Į tyrimą 1001 LLP ir BIT duomenų rinkimo užbaigimo momentu iš viso buvo įtraukti 149 teigiamu ALK atžvilgiu išplitusiu NSLPV sergantys pacientai, įskaitant 125 pacientus, kuriems pirmiau buvo skirtas teigiamu ALK atžvilgiu išplitusio NSLPV gydymas. Demografinės ir ligos charakteristikos buvo tokios: 50 % moterų, amžiaus mediana 51 metai, pradinio vertinimo ECOG veiklumo būklė 0 (32%) arba 1 (55 %), 61 % baltaodžių ir 30 % azijiečių, mažiau nei 1 % šiuo metu rūko, 27 % anksčiau rūkė ir 72 % niekada nerūkė, liga su metastazėmis sudarė 94 % atvejų, o 98 % vėžio atvejų histologiškai klasifikuojami kaip adenokarcinoma. Gydymo trukmės mediana buvo 42 savaitės.

Tyrimo 1005 LLP ir BIT duomenų rinkimo užbaigimo momentu iš viso krizotinibu buvo gydomi 934 teigiamu ALK atžvilgiu išplitusiu NSLPV sergantys pacientai. Demografinės ir ligos charakteristikos buvo tokios: 57 % moterų, amžiaus mediana 53 metai, pradinio vertinimo ECOG veiklumo būklė 0/1 (82 %) arba 2/3 (18 %), 52 % baltaodžių ir 44 % azijiečių, 4 % šiuo metu rūko, 30 % anksčiau rūkė ir 66 % niekada nerūkė; liga su metastazėmis sudarė 92 % atvejų; 94 % vėžio atvejų histologiškai klasifikuojami kaip adenokarcinoma. Šių pacientų gydymo trukmės mediana buvo 23 savaitės. Tyrėjo nuožiūra pacientai galėjo tęsti gydymą po to, kai buvo nustatytas ligos progresavimas pagal RECIST kriterijus. Septyniolika septyni pacientai iš 106 (73 %) tęsė gydymą krizotinibu mažiausiai 3 savaites po objektyvaus ligos progresavimo.

Pagrindiniai Tyrimų 1001 ir 1005 veiksmingumo duomenys pateikti 6 lentelėje.

**Lentelė Nr. 6. Teigiamo ALK atžvilgiu išplitusio NSLPV gydymo veiksmingumo duomenys, gauti tyrimuose 1001 ir 1005**

Veiksmingumo rodmuo	1001 tyrimas (N = 125) <sup>a</sup>	B 1005 tyrimas (N = 765) <sup>a</sup>
Objektyvaus atsako dažnis <sup>b</sup> (% [95 %])	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Laikotarpis, po kurio pasireiškė naviko atsakas (mediana [kitimo sritis]) savaitėmis	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Atsako trukmė <sup>c</sup> (mediana [95 % PI]) savaitėmis	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Laikotarpis iki ligos progresavimo <sup>c</sup> (mediana [95 % PI]) mėnesiais	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) <sup>c</sup>
	<b>N = 154<sup>c</sup></b>	<b>N = 905<sup>c</sup></b>
Mirties atvejų skaičius, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Bendrojo išgyvenimo trukmė <sup>c</sup> [mediana (95 % PI)], mėnesiai	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Santrumpos. PI = pasikliautinis intervalas; N / n = pacientų skaičius.

<sup>a</sup> Duomenų rinkimo pabaigos datos: 2011 m. birželio 1 d. (tyrimas 1001) ir 2012 m. vasario 15 d. (tyrimas 1005).

<sup>b</sup> 1001 tyrimo metu atsako nebuvo galima įvertinti 3 pacientams, o 1005 tyrimo metu – 42 pacientams.

<sup>c</sup> Nustatyta, naudojant Kaplan-Meier metodą.

<sup>d</sup> 1005 tyrimo LLP duomenys apėmė 807 pacientų saugumo analizės populiaciją, kuri buvo nustatyta atliekant FISH tyrimą (duomenų rinkimo pabaigos data 2012 m. vasario 15 d.).

<sup>e</sup> Duomenų rinkimo pabaigos data 2013 m. lapkričio 30 d.

#### *Teigiamas ROS1 atžvilgiu išplitęs NSLPV*

Vien krizotinibo vartojimas gydant teigiamą ROS1 atžvilgiu išplitusį NSLPV tirtas atliekant daugiacentrį, tarptautinį, vienos grupės tyrimą 1001. Į tyrimą duomenų rinkimo užbaigimo momentu buvo įtraukti iš viso 53 pacientai, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su teigiamu ROS1, įskaitant 46 pacientus, anksčiau gydytus nuo išplitusio NSLPV su teigiamu ROS1, ir ribotą skaičių pacientų (N = 7), kurie anksčiau nebuvo sistemškai gydyti. Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAD pagal RECIST kriterijus. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį, po kurio pasireiškė naviko atsakas (LPNA), atsako trukmę (AT), LLP ir BIT. Pacientai dukart per dieną vartojo 250 mg geriamojo krizotinibo.

Demografinės charakteristikos buvo tokios: 57 % moterų; amžiaus mediana 55 metai; pradinio vertinimo ECOG veiklumo būklė 0 ar 1 (98 %) arba 2 (2 %), 57 % baltaodžių ir 40 % azijiečių; 25 % anksčiau rūkė, o 75 % niekada nerūkė. Ligos charakteristikos buvo tokios: 94 % liga turėjo metastazių, 96 % vėžio atvejų histologiškai klasifikuojami kaip adenokarcinoma ir 13 % pacientų nebuvo sistemškai gydyti nuo metastazavusios ligos.

Prieš patenkant į klinikinį tyrimą 1001, pacientams turėjo būti diagnozuotas teigiamas ROS1 atžvilgiu išplitęs NSLPV. Daugumai pacientų teigiamas ROS1 atžvilgiu NSLPV buvo diagnozuotas atliekant FISH tyrimą. Gydymo trukmės mediana buvo 22,4 mėn. (95 % PI: 15,0; 35,9). 6 pacientai visiškai pasveiko ir 32 pacientai pasveiko iš dalies, o OAD buvo 72 % (95 % PI: 58 %, 83 %). AT mediana buvo 24,7 mėn. (95 % PI: 15,2; 45,3). Penkiasdešimt procentų objektyvaus naviko atsako atvejų pasiekti per pirmas 8 gydymo savaites. LLP mediana duomenų rinkimo pabaigos momentu buvo 19,3 mėnesio (95 % PI: 15,2; 39,1). BI mediana duomenų rinkimo pabaigos laikotarpiu buvo 51,4 mėn. (95 % PI: 29,3, NP)..

Teigiamu ROS1 atžvilgiu išplitusiu NSLPV sergančių pacientų, gydytų per tyrimą 1001, gydymo veiksmingumo duomenys pateikti 7 lentelėje.



**7 lentelė. Teigiamo ROS1 atžvilgiu išplitusio NSLPV gydymo veiksmingumo duomenys, gauti tyrime 1001**

<b>Veiksmingumo rodmuo</b>	<b>Tyrimas 1001 N = 53<sup>a</sup></b>
Objektyvaus atsako dažnis (% [95 % PI])	72 (58, 83)
Laikotarpis, po kurio pasireiškė naviko atsakas (mediana [kitimo sritis]), savaitėmis	8 (4, 104)
Atsako trukmė <sup>b</sup> (mediana [95 % PI]) mėnesiais	24,7 (15,2; 45,3)
Laikotarpis iki ligos progresavimo <sup>b</sup> (mediana [95 % PI]) mėnesiais	19,3 (15,2; 39,1)
BI <sup>b</sup> (mediana [95 % PI]) mėnesiais	51,4 (29,3; NP)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; N = pacientų skaičius; NP = nepasiekta; BI = bendrasis išgyvenamumas.

BI pateiktas atsižvelgiant į maždaug 63 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą.

a. Duomenų rinkimo pabaigos datos 2018 m. birželio 30 d.

b. Nustatyta, naudojant Kaplan-Meier metodą.

### Ne adenokarcinomos histologija

Dvidešimt vienas anksčiau negydytas pacientas ir 12 pacientų, kuriems anksčiau buvo gydytas išplitęs ne adenokarcinomos histologijos NSLPV su teigiama ALK, atitinkamai buvo įtraukti į 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimus 1014 ir 1007. Šiuose tyrimuose pogrūpiai buvo per maži, kad būtų galima daryti patikimas išvadas. Reikia pastebėti, kad tyrime 1007 į krizotinibo vartojusią grupę ir į tyrimo 1014 pemetreksedo, kuris buvo naudojamas palyginimui, vartojusią grupę nebuvo atrinktų pacientų, kuriems histologiškai diagnozuotas plokščialąstelinis vėžys.

Tyrime 1005 duomenų yra tik apie 45 pacientų, kuriems anksčiau buvo gydytas ne adenokarcinomos histologijos NSLPV, atsako įvertinimą (įskaitant 22 pacientus, sergančius plokščialąstelinio vėžiu). Dalinis atsakas pasireiškė 20 ne adenokarcinomos histologijos NSLPV sergančių pacientų iš 45, kai OAD buvo 44 %, ir 9 pacientams, sergantiems plokščialąsteline NSLPV, iš 22, kai OAD buvo 41 %, abiem atvejais OAD buvo mažesnis nei OAD, nustatytas visiems pacientams 1005 tyrime (54 %).

### Kartotinis gydymas krizotinibu

Apie pacientų, anksčiau gydytų krizotinibu, kartotinio gydymo krizotinibu saugumą ir veiksmingumą duomenų nėra.

### Senyvi pacientai

Iš 171 paciento, kuriam diagnozuotas teigiamas ALK atžvilgiu NSLPV ir kuris atsitiktinių imčių 3 fazės tyrime 1014 buvo gydyti krizotinibu, 22 (13 %) asmenys buvo 65 metų amžiaus ar vyresni, o iš 109 pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas ALK atžvilgiu NSLPV ir kurie iš chemoterapija gydytos grupės perėjo į krizotinibo vartojusią grupę, 26 asmenys (24 %) buvo 65 metų amžiaus ar vyresni. Iš 172 pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas ALK atžvilgiu NSLPV, gydytų krizotinibu, dalyvavusių 3 fazės atsitiktinių imčių 1007 tyrime, 27 (16 %) buvo 65 metų ar vyresni. Iš 154 ir 1 063 pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas ALK atžvilgiu NSLPV, dalyvavusių vienos grupės tyrimuose 1001 ir 1005, atitinkamai 22 (14 %) ir 173 (16 %) buvo 65 metų amžiaus ar vyresni. Nepageidaujamų reakcijų dažnis < 65 metų amžiaus ir ≥ 65 metų amžiaus pacientams, kuriems diagnozuotas teigiamas ALK atžvilgiu NSLPV, buvo panašus, išskyrus edemą ir vidurių užkietėjimą. Pastarieji sutrikimai tyrime 1014 buvo užregistruoti dažniau (≥ 15 % skirtumas) ≥ 65 metų amžiaus pacientams, vartojusiems krizotinibo. 3 fazės atsitiktinių imčių 1007 ir 1014 tyrimuose ir vienos grupės 1005 tyrime nedalyvavo nė vienas > 85 metų amžiaus pacientas. Vienos grupės 1001 tyrime tarp 154 pacientų buvo vienas, kurio amžius buvo > 85 metai ir kuris buvo ALK teigiamas (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Iš 53 pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas ROS1 atžvilgiu NSLPV, dalyvavusių vienos grupės tyrime 1001, 15 (28 %) buvo 65 metų amžiaus arba vyresni. Tyrime 1001 nedalyvavo nė vienas >85 metų amžiaus pacientas, kuriam diagnozuotas teigiamas ROS1 atžvilgiu NSLPV.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti XALKORI tyrimų su visais vaikų, kuriems diagnozuotas NSPLV, populiacijos pogrupiais duomenis. Plaučių vėžys yra įtrauktas į sąrašą būklių, kurių atveju atleidžiama nuo vystymo vaikų populiacijoje, nes ši būklė normaliai nepasireiškia vaikų populiacijos pacientams (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgėrus vienkartinę vaistinio preparato dozę nevalgius, krizotinibas absorbuojamas ir laikotarpis, per kurį pasiekiamos didžiausios koncentracijos, trunka 4-6 valandas. Dozuojant du kartus per parą, pusiausvyros apykaita pasiekama per 15 parų. Nustatyta, kad pavartojus vienkartinę 250 mg dozę per burną, absoliutus biologinis krizotinibo prieinamumas yra 43 %.

Labai riebus maistas sumažino krizotinibo  $AUC_{inf}$  ir  $C_{max}$  sveikų savanorių, pavartojusių vienkartinę 250 mg dozę, organizme maždaug 14 %. Krizotinibą galima vartoti valgant arba be maisto (žr. 4.2 skyrių).

### Pasiskirstymas

Pavartojus į veną 50 mg vaistinio preparato dozę, krizotinibo pasiskirstymo tūrio ( $V_{ss}$ ) geometrinis vidurkis buvo 1 772 l. Tai rodo, kad vaistinis preparatas plačiai pasiskirsto iš plazmos į audinius.

Krizotinibo prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* yra 91 % ir nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos. Tyrimai *in vitro* rodo, kad krizotinibas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas.

### Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* parodė, kad pagrindinis fermentas, kuris veikia krizotinibo metabolinį klirensą, yra CYP3A4/5. Svarbiausias metabolizmo būdas žmogaus organizme yra piperidino žiedo oksidacija, kurios metu susiformuoja krizotinibo laktamas, ir O-dealkilinimas su vėlesne O-dealkilintų metabolitų II fazės konjugacija.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad krizotinibas yra nuo laiko priklausomas CYP2B6 ir CYP3A inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Tyrimai *in vitro* parodė, kad dėl krizotinibo sukkelto vaistinių preparatų metabolizmo slopinimo kliniškai reikšminga sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6 substratai, greičiausiai nepasireiškš.

*In vitro* tyrimai parodė, kad krizotinibas yra silpnas UGT1A1 ir UGT2B7 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Tačiau *in vitro* tyrimai parodė, kad dėl krizotinibo sukkelto vaistinių preparatų, kurie yra UGT1A4, UGT1A6 ar UGT1A9 substratai, metabolizmo slopinimo klinikinė dviejų vaistinių preparatų sąveika nėra tikėtina.

Tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų ląstelėmis parodė, kad dėl krizotinibo sukkelto vaistinių preparatų metabolizmo indukcijos kliniškai reikšminga sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP1A2 substratai, greičiausiai nepasireiškš.

### Eliminacija

Pavartojus vienkartinę krizotinibo dozę, menamas galutinis krizotinibo pusinis periodas pacientų plazmoje buvo 42 valandos.

Sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę 250 mg radioaktyvaus krizotinibo dozę, atitinkamai 63 % ir 22 % suvartotos dozės pasišalino su išmatomis ir šlapimu. Nepakitęs krizotinibas sudarė atitinkamai maždaug 53 % ir 2,3 % suvartotos dozės išmatose ir šlapime.

#### Vaistinių preparatų, kurie yra nešiklių substratai, vartojimas kartu

Krizotinibas yra P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius *in vitro*. Todėl krizotinibas gali didinti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, koncentracijas plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Krizotinibas *in vitro* yra OCT1 ir OCT2 inhibitorius, todėl krizotinibas gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra OCT1 arba OCT2 substratai, koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, krizotinibas neslopina žmogaus kepenų apykaitos baltymų organinius anijonus pernešančio polipeptido (OATP)1B1 arba OATP1B3 arba inkstų apykaitos baltymų organinių anijonų nešiklio (OAT)1 arba OAT3. Todėl klinikinės vaistinių preparatų sąveikos dėl krizotinibo sukkelto vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratai, apykaitos slopinimo kepenyse arba inkstuose nesitikima.

#### Poveikis kitiems baltymams nešikliams

Krizotinibas, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms *in vitro*, nėra BSEP inhibitorius.

#### Farmakokinetinės savybės specialių grupių pacientų organizme

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Krizotinibas yra ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Pacientai, turintys lengvą (kai AST > VNR ir bendrasis bilirubinas ≤ VNR, arba kai AST vertė bet kokia ir bendrasis bilirubinas > VNR, bet ≤ 1,5 × VNR), vidutinį (kai AST vertė bet kokia ir bendrasis bilirubinas > 1,5 × VNR bet ≤ 3 × VNR) arba sunkų (kai AST vertė bet kokia ir bendrasis bilirubinas > 3 × VNR) kepenų funkcijos sutrikimą arba normalią (kai AST ir bendrasis bilirubinas ≤ VNR) kepenų funkciją, kurie buvo pritaikyti kontrolės grupė, skirta palyginti su lengvo arba vidutinio kepenų pažeidimo grupėmis, buvo įtraukti į atvirąjį neatsitiktinių imčių klinikinį tyrimą (Tyrimas 1012), atsižvelgiant į NCI klasifikaciją.

Skiriant 250 mg krizotinibo dukart per parą dozę pacientams, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (N = 10), nustatyta panaši sisteminė pusiausvyrosios būsenos krizotinibo ekspozicija, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali (N = 8), kai vidutiniai geometriniai srities po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė vidurkio rodikliai, atitinkantys paros ekspoziciją esant pusiausvyrajai būsenai ( $AUC_{paros}$ ) yra 91,1 %, o  $C_{maks.}$  – 91,2 %. Pacientams, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą, pradinės dozės koreguoti nerekomenduojama.

Skiriant 200 mg krizotinibo dukart per parą pacientams, turintiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (N = 8), nustatyta aukštesnė sisteminė krizotinibo ekspozicija, palyginti su tokią pačią dozę vartojusiais pacientais, kurių kepenų funkcija normali (N = 9), kai vidutiniai geometriniai  $AUC_{paros}$  rodikliai buvo 150 %, o  $C_{maks.}$  – 144 %. Visgi skiriant 200 mg krizotinibo dukart per parą dozes pacientams, turintiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, nustatyta panaši sisteminė krizotinibo ekspozicija, kaip 250 mg dozę dukart per parą vartojusiems pacientais, kurių kepenų funkcija normali, kai vidutiniai geometriniai  $AUC_{paros}$  rodikliai buvo 114 %, o  $C_{maks.}$  – 109 %.

Sisteminiai krizotinibo ekspozicijos parametrai  $AUC_{paros}$  ir  $C_{maks.}$  pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (N = 6) ir gaunantiems 250 mg vieną kartą per parą, buvo atitinkamai maždaug 64,7 % ir 72,6 %, palyginti su normalią kepenų funkciją turinčiais pacientais, gaunančiais 250 mg dozę dukart per parą.

Krizotinibą skiriant pacientams, turintiems vidutinio sunkumo arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, rekomenduojama koreguoti krizotinibo dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientai, kuriems yra lengvas ( $60 \leq \text{KrKl} < 90 \text{ ml/min.}$ ) ir vidutinio sunkumo ( $30 \leq \text{KrKl} < 60 \text{ ml/min.}$ ) inkstų funkcijos sutrikimas, buvo įtraukti į vienos grupės 1001 ir 1005 tyrimus. Buvo įvertintas poveikis inkstų funkcijai, išmatuotai pagal pradinį kreatinino klirensą, kuris nustatytas pusiausvyrinės apykaitos metu esant mažiausiai krizotinio koncentracijai ( $C_{\text{trough, ss}}$ ). Atliekant 1001 tyrimą pacientų, kuriems buvo lengvas ( $N = 35$ ) ir vidutinio sunkumo ( $N = 8$ ) inkstų funkcijos sutrikimas, pakoreguotas  $C_{\text{trough, ss}}$  geometrinis vidurkis plazmoje buvo atitinkamai 5,1 % ir 11 % didesnis, nei tų pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Atliekant 1005 tyrimą pacientų, kuriems buvo lengvas ( $N = 191$ ) ir vidutinio sunkumo ( $N = 65$ ) inkstų funkcijos sutrikimas, grupėse krizotinio  $C_{\text{trough, ss}}$  pakoreguotas geometrinis vidurkis buvo atitinkamai 9,1 % ir 15 % didesnis, nei tų pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Be to, atliekant populiacinę farmakokinetinę analizę naudojant 1001, 1005 ir 1007 tyrimų duomenis nustatyta, kad KrKl nedarė kliniškai reikšmingo poveikio krizotinio farmakokinetikai. Dėl to, kad krizotinio poveikis padidėja nedaug (5–15 %), pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia.

Pavartojus vienkartinę 250 mg dozę asmenims, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $\text{KrKl} < 30 \text{ ml/min.}$ ), bet kuriems nėra taikoma peritoninė dializė ar hemodializė, krizotinio AUC ir  $C_{\text{max}}$  padidėjo, atitinkamai, 79 % ir 34 %, lyginant su tais asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi. Rekomenduojama keisti skiriamą krizotinio dozę tiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, bet kuriems nėra taikoma peritoninė dializė ar hemodializė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### *Amžius*

Remiantis populiacinės farmakokinetikos 1001, 1005 ir 1007 tyrimų duomenų analize, amžius nedarė poveikio krizotinio farmakokinetikai (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

### *Kūno svoris ir lytis*

Remiantis populiacinės farmakokinetikos 1001, 1005 ir 1007 tyrimų duomenų analize, kūno svoris ar lytis neturi kliniškai reikšmingo poveikio krizotinio farmakokinetikai.

### *Etninė priklausomybė*

Remiantis 1001, 1005 ir 1007 tyrimų populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, prognozuotas plotas, kurį koordinacinių sistemoje riboja koncentracijos plazmoje per laiką kitimo kreivė, ( $\text{AUC}_{\text{pk}}$ ) (95 % PI) esant pusiausvyrinei apykaitai buvo 23-37 % didesnis azijiečių pacientų ( $N=523$ ) nei ne azijiečių pacientų ( $N=691$ ).

Tyrimuose, kuriuose dalyvavo teigiamu ALK atžvilgiu išplitusiu NSLPV sergantys pacientai ( $N = 1\ 669$ ), apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas absoliučia išraiška  $\geq 10\%$  dažniau buvo pranešta azijiečiams pacientams ( $N = 753$ ) nei ne azijiečiams pacientams ( $N = 916$ ): padidėjęs transaminazų aktyvumas, sumažėjęs apetitas, neutropenija ir leukopenija. Nenustatyta nepageidaujamų reakcijų, kurių pasireiškimo dažnio absoliučia išraiška skirtumas būtų  $\geq 15\%$ .

### *Senyvi pacientai*

Duomenys apie šio pogrupio pacientus yra riboti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). Remiantis populiacinės farmakokinetikos 1001, 1005 ir 1007 tyrimų duomenų analize, amžius nedarė poveikio krizotinio farmakokinetikai.

### Širdies elektrofiziologija

Pacientams, kuriems diagnozuotas teigiamas ALK arba ROS1 atžvilgiu NSLPV ir kurie vartojo 250 mg krizotinio dozę du kartus per parą, buvo įvertinta krizotinio savybė ilginti QT intervalą. Buvo surinktos serijinės EKG trimis egzemplioriais po vienkartinės dozės pavartojimo pusiausvyros apykaitos sąlygomis ir įvertinta krizotinio įtaka QT intervalams. Buvo nustatyta, kad 34 iš 1 619 pacientų (2,1 %), kuriems po pradinio vertinimo atliktas bent 1 EKG tyrimas, QTcF truko  $\geq 500 \text{ ms}$ , ir 79 iš 1 585 pacientų (5,0 %), kuriems EKG tyrimas buvo atliktas per pradinį vertinimą ir dar bent 1 EKG tyrimas po pradinio vertinimo, QTcF pailgėjo, palyginti su pradiniu,  $\geq 60 \text{ ms}$ , naudojant automatizuotą EKG įvertinimo skaitytuvą (žr. 4.4 skyrių).

EKG papildomas tyrimas naudojant akluoju rankiniu būdu išmatuotus EKG parametrus buvo atliekamas su 52 pacientais, kuriems diagnozuotas NSLPV su teigiama ALK ir kurie du kartus per parą vartojo po 250 mg krizotinibo. Vienuolikai pacientų (21 %) QTcF vertė, palyginti su pradine, padidėjo nuo  $\geq 30$  iki  $< 60$  ms ir vienam pacientui (2 %) QTcF vertė, palyginti su pradine, padidėjo  $\geq 60$  ms. . Nei vienam pacientui QTcF nesiekė maksimalios  $\geq 480$  ms vertės. Centrinė tendencijų analizė parodė, kad visos MK vidutinio pokyčio, palyginti su pradiniu QTcF lygiu, 90 % PI viršutinės ribos visų 2 ciklo 1-os dienos tiriamųjų momentų metu buvo  $< 20$  ms. Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykio analizė rodo, kad yra ryšys tarp krizotinibo koncentracijos plazmoje ir QTc. Be to, buvo nustatyta, kad širdies susitraukimų dažnio retėjimas susijęs su krizotinibo koncentracijos plazmoje didėjimu (žr. 4.4 skyrių) ir didžiausias vidutinis sumažėjimas (17,8 tvinksnio per minutę) buvo nustatytas praėjus 8 valandoms, 2 ciklo 1-ą dieną.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iki 3 mėnesių trukusių kartotinių dozių tyrimų su šunimis ir žiurkėmis duomenimis, pagrindiniai poveikio organai taikiniai buvo susiję su virškinimo (vėmimas, išmatų pokyčiai, išmatų kaupimasis), kraujodaros (kaulų čiulpų slopinimas), kardiovaskuline (mišri jonų kanalų blokada, širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas ir kraujospūdžio sumažėjimas, KSDPS padidėjimas, QRS ir PR intervalų pailgėjimas bei miokardo kontraktiškumo sumažėjimas) arba reprodukcinė (pachitenos stadijos spermatocitų degeneracija sėklidėse, pavienių ląstelių nekrozė kiaušidžių folikuluose) sistemomis. Koncentracijos, kurioms esant nebuvo nepageidaujamų reiškinių (angl., *The No Observed Adverse Effect Levels [NOAEL]*), šiems reiškiniams buvo arba mažesnės už gydomasias, arba iki 2,6 kartų didesnės ekspozicijos už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, įvertinus pagal *AUC*. Kiti reiškiniai buvo kepenų (kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas) ir tinklainės funkcijos sutrikimai, ir galbūt įvairių organų fosfolipidozė be susijusio toksiškumo.

Krizotinibas nesukėlė mutageninio poveikio bakterijų grįžtamų mutacijų (*Ames*) mėginiuose *in vitro*. Krizotinibas sukėlė aneugeninį poveikį mikrobranduolių mėginiuose *in vitro* su kuniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelėmis ir žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų mėginiuose *in vitro*. Nedidelis struktūrinių chromosomų aberacijų padaugėjimas esant citotoksinėms koncentracijoms buvo pastebėtas žmogaus limfocituose. Įvertinus pagal *AUC*, aneuginiškumo *NOAEL* buvo maždaug 1,8 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme.

Krizotinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Specialių krizotinibo tyrimų su gyvūnais poveikiui vaisingumui įvertinti neatlikta. Vis dėlto, remiantis kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis duomenimis, manoma, kad krizotinibas gali sutrikdyti žmogaus reprodukcinę funkciją ir vaisingumą. Žiurkių patinams pasireiškę reprodukcinio trakto sutrikimai buvo pachitenos stadijos spermatocitų degeneracija sėklidėse vartojant  $\geq 50$  mg/kg per parą dozes 28 paras (įvertinus pagal *AUC*, maždaug 1,1 kartus didesnė ekspozicija už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme). Žiurkių patelėms pasireiškę reprodukcinio trakto sutrikimai buvo pavienių ląstelių nekrozė kiaušidžių folikuluose vartojant 500 mg/kg per parą dozes 3 paras.

Krizotinibas nesukėlė teratogeninio poveikio besiveisiantiems žiurkėms ar triušiams. Gemalo netekimo po implantacijos atvejų vartojant  $\geq 50$  mg/kg per parą dozes (maždaug 0,4 kartus didesnė *AUC* už tą, kuri būna rekomenduojama dozė vartojančio žmogaus organizme) žiurkėms padaugėjimas ir vaisiaus kūno masės sumažėjimas buvo įvertinti kaip nepageidaujamas poveikis žiurkėms ir triušiams, vartojant atitinkamai 200 ir 60 mg/kg paros dozes (maždaug 1,2 kartus didesnė ekspozicija už klinikinę ekspoziciją, įvertinus pagal *AUC*).

Buvo stebėtas kaulo formavimosi sumažėjimas nesubrendusių žiurkių augančiuose ilguosiuose kauluose, vartojant 150 mg/kg per parą dozės 28 paras (maždaug 3,3 kartus didesnė ekspozicija už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, įvertinus pagal *AUC*). Kitas toksinis poveikis, kuris gali kelti problemų vaikų populiacijos pacientams, gyvūnų jaunikliams nebuvo įvertintas.

Fototoksinio poveikio tyrimas *in vitro* parodė, kad krizotinibas gali sukelti fototoksinį poveikį.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Kalcio-vandenilio fosfatas, bevandenis  
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska  
Magnio stearatas

#### Kapsulės korpusas ir dangtelis

Želatina  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas  
Propilenglikolis  
Kalio hidroksidas  
Juodasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### XALKORI 200 mg kietosios kapsulės

DTPE buteliukai su polipropileno uždoriu, kuriuose yra po 60 kietųjų kapsulių.  
PVC folijos lizdinės plokštelės, kuriuose yra po 10 kietųjų kapsulių.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 60 kietųjų kapsulių.

#### XALKORI 250 mg kietosios kapsulės

DTPE buteliukai su polipropileno uždoriu, kuriuose yra po 60 kietųjų kapsulių.  
PVC folijos lizdinės plokštelės, kuriuose yra po 10 kietųjų kapsulių.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 60 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

XALKORI 200 mg kietosios kapsulės  
EU/1/12/793/001  
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kietosios kapsulės  
EU/1/12/793/003  
EU/1/12/793/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2012 m. spalio 23 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. liepos 29 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**



## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis. Galutinis mokomosios medžiagos tekstas turi atitikti patvirtintą informaciją apie preparatą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad įdiegiant vaistinį preparatą į rinką ir vėliau sveikatos priežiūros specialistai, kurie kaip tikimasi, vartos ir (arba) skirs XALKORI, būtų aprūpinti mokomąja pakuote.

Mokomojoje pakuotėje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis.
- Lankstinukas pacientams, įskaitant paciento išpėjimą kortelę (kurios tekstas suderintas su CHMP).

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

XALKORI 200 mg kietosios kapsulės  
krizotinibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg krizotinibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/793/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

XALKORI 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

XALKORI 200 mg kietosios kapsulės  
krizotinibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg krizotinibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/793/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

XALKORI 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

XALKORI 200 mg kietosios kapsulės  
krizotinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

XALKORI 250 mg kietosios kapsulės  
krizotinibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg krizotinibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/793/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

XALKORI 250 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

XALKORI 250 mg kietosios kapsulės  
krizotinibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg krizotinibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/793/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

XALKORI 250 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

XALKORI 250 mg kietosios kapsulės  
krizotinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**XALKORI 200 mg kietosios kapsulės**  
**XALKORI 250 mg kietosios kapsulės**  
krizotinibas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją (žr. 4 skyrių).

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra XALKORI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant XALKORI
3. Kaip vartoti XALKORI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti XALKORI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra XALKORI ir kam jis vartojamas**

XALKORI yra priešvėžinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos krizotinibo. Šiuo vaistu gydomi suaugusieji, kuriems diagnozuotas tam tikro tipo plaučių vėžys, vadinamas nesmulkiųjų plaučių ląstelių vėžiu, kuriam būdingas specifinis geno, vadinamo anaplazinės limfomos kinaze (ALK), arba geno, vadinamas ROS1, pažeidimas arba defektas.

XALKORI Jums gali būti paskirtas pradiniam gydymui, jei sergate išplitusiu plaučių vėžiu.

XALKORI gali būti paskirtas Jums, jeigu Jūsų liga yra išplitusi ir ankstesnis gydymas nepadėjo sustabdyti ligos.

XALKORI gali lėtinti arba sustabdyti plaučių vėžio augimą. Vaistas gali padėti sumažinti naviką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie tai, kaip veikia XALKORI, arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į savo gydytoją

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant XALKORI**

##### **XALKORI vartoti negalima**

- Jeigu yra alergija krizotinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje skyrelyje „XALKORI sudėtis“), šio vaisto vartoti negalima.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti XALKORI

- jeigu buvo diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki kepenų liga;

- jeigu kada nors buvo kokių nors kitų plaučių veiklos sutrikimų. Kai kurie plaučių veiklos sutrikimai gali pasunkėti gydymo XALKORI metu, nes XALKORI gali sukelti plaučių uždegimą gydymo metu. Simptomai gali būti panašūs į plaučių vėžio. Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda kokių nors naujų simptomų arba pasunkėja buvę simptomai, įskaitant kvėpavimo pasunkėjimą, dusulį arba kosulį su gleivėmis arba be jų ar karščiavimą;
- jeigu užrašius elektrokardiogramą (EKG), Jums buvo pasakyta, kad nenormaliai plaka Jūsų širdis (yra pailgėjęs QT intervalas);
- jeigu yra sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis;
- jeigu Jums kada nors yra buvę skrandžio ar žarnyno problemų, pvz., prakiurimas (perforacija), arba yra buvę tokių būklių, kurios sukelia uždegimą pilvo ertmėje (divertikulitas), arba pilvo ertmėje yra išplitęs vėžys (metastazės);
- jeigu yra regėjimo sutrikimas (matote šviesos blykstes, matote lyg per miglą arba dvejetaini vaizdas);
- jeigu sergate sunkia inkstų liga;
- jeigu šiuo metu esate gydomas kuriuo nors skyriuje „**Kiti vaistai ir XALKORI**“ išvardytu vaistu.

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pavartojus XALKORI:

- pasireiškė stiprus skrandžio ar pilvo skausmas, karščiavimas, drebulys, dusulys, dažnas širdies plakimas, dalinis arba visiškas aklumas (vienos arba abiejų akių) arba atsirado tuštinimosi pokyčių.

Daugiausia informacijos yra apie pacientus, kuriems yra tam tikro specifinio histologinio tipo, teigiama ALK atžvilgiu NPLPV (adenokarcinoma) ir ribota informacija apie kitokios histologijos vėžį.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikų ir paauglių gydyti šiuo vaistu nerekomenduojama. Ši indikacija neapima vaikų ir paauglių.

### **Kiti vaistai ir XALKORI**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant vaistažolių preparatus ir be recepto įsigytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Visų pirma XALKORI šalutinio poveikio riziką gali didinti šie vaistai:

- klaritromicinas, telitromicinas, eritromicinas (antibiotikai, kurie vartojami bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti);
- ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas (vartojami grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti);
- atazanaviras, ritonaviras, kobicistatas (vartojami ŽIV infekcijai / AIDS gydyti).

XALKORI veiksmingumą gali mažinti šie vaistai:

- fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis (antiepilepsiniai vaistai, kurie vartojami traukuliams ar priepuoliams gydyti);
- rifabutinas, rifampicinas (vartojami tuberkuliozei gydyti);
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolių preparatai, kurie vartojami depresijai gydyti).

XALKORI gali stiprinti šalutinį poveikį, susijusį su šiais vaistais:

- afentaniliu ir kitais trumpai veikiančiais opiatais, pavyzdžiui, fentaniliu (skausmą malšinančiais vaistais, kurie vartojami atliekant chirurgines procedūras);
- chinidinu, digoksinu, dizopiramidu, amjodaronu, sotaloliu, dofetilidu, ibutilidu, verapamiliu, diltiazemu (vartojamais širdies sutrikimams gydyti);



- vaistais nuo aukšto kraujospūdžio, vadinamais beta blokatoriais, pvz., atenololiu, propranololiu, labetololiu;
- pimozidu (vartojamu psichikos sutrikimams gydyti);
- metforminu (vartojamu diabetui gydyti);
- prokainamidu (vartojamu širdies aritmijai gydyti);
- cisapridu (vartojamu skrandžio sutrikimams gydyti);
- ciklosporinu, sirolimuzu ir takrolimuzu (vartojamais pacientams po organų persodinimo);
- skalsių alkaloidais (pvz.: ergotaminu, dihidroergotaminu), kurie vartojami migrenai gydyti;
- dabigatranu (antikoaguliantu, vartojamu kraujo krešėjimui mažinti);
- kolchicinu (vartojamu podagrai gydyti);
- pravastatinu (vartojamu cholesterolio kiekiui mažinti);
- klonidinu, guanfacinu (vartojamu hipertenzijai gydyti);
- meflokvinu (vartojamu maliarijos profilaktikai);
- pilokarpinu (vartojamu sunkiai akių ligai glaukomai gydyti);
- cholinesterazės inhibitoriais (vartojamais raumenų funkcijai atstatyti);
- antipsichoziniais vaistais (vartojamais psichikos sutrikimams gydyti);
- moksifloksacinu (vartojamu bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti);
- metadonu (vartojamu skausmui malšinti ir priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- bupropionu (vartojamų depresijai ir priklausomybei nuo tabako gydyti);
- efavirenzu, raltegraviru (vartojamais ŽIV infekcijai gydyti);
- irinotekanu (chemoterapiniu vaistu, vartojamu storosios žarnos ir tiesiosios žarnos vėžiui gydyti);
- morfinu (vartojamu ūmiam ir vėžio sukeltam skausmui gydyti);
- naloksonu (vartojamu opiatų sukeltai priklausomybei ir nutraukimo sindromui gydyti).

Šių vaistų gydymo XALKORI metu *reikia vengti*.

### **Geriamieji kontraceptikai**

Jeigu gerdama kontraceptikus vartojate XALKORI, geriamieji kontraceptikai gali būti neveiksmingi.

### **XALKORI vartojimas su maistu ir gėrimais**

XALKORI galima išgerti valgant arba be maisto. Vis dėlto gydymo XALKORI metu, turėtumėte negerti greipfrutų sulčių ir nevalgyti greipfrutų, nes jie gali keisti XALKORI kiekį Jūsų organizme.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Moterims rekomenduojama nepastoti, o vyrams neapvaisinti partnerės gydymo XALKORI metu, nes šis vaistinis preparatas gali pažeisti vaisių. Jeigu yra nors kokia galimybė šį vaistą vartojančiai pacientei pastoti arba šį vaistą vartojančiam pacientui apvaisinti, jie turi naudoti tinkamas kontracepcijos priemones gydymo metu ir bent 90 parų po gydymo užbaigimo, nes vartojant XALKORI, geriamieji kontraceptikai gali būti neveiksmingi.

Gydymo XALKORI metu žindyti negalima. XALKORI gali pakenkti vaisiui arba žindomam kūdikiui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu vartojant XALKORI, pasireiškė regėjimo sutrikimas, galvos svaigimas ir nuovargis, turite būti atsargūs vairuodami ir valdydami mechanizmus.

## **Xalkori sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto 200 mg arba 250 mg kapsulėse yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **3. Kaip vartoti XALKORI**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama dozė yra viena 250 mg kapsulė, kurią reikia gerti du kartus per parą (iš viso 500 mg per parą).
- Išgerkite po vieną kapsulę ryte ir vakare.
- Kapsules gerkite maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.
- Kapsules galima gerti valgant arba be maisto, visai atvejais vengiant greipfrutų.
- Reikia nuryti visą kapsulę: kapsulių negalima traiškyti, tirpinti arba atidaryti.

Prireikus, gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę iki 200 mg, kurią reikia gerti du kartus per parą (iš viso 400 mg per parą), ir, jeigu dozę būtina mažinti toliau – iki 250 mg, kurią reikia gerti vieną kartą per parą. Gydytojas gali nuspręsti visiškai nutraukti Jūsų gydymą, jeigu netoleruojate XALKORI 250 mg dozės, vartojamos per burną vieną kartą per parą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę XALKORI dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgerėte per daug kapsulių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

### **Pamiršus pavartoti XALKORI**

Ką daryti pamiršus išgerti kapsulę, priklauso nuo laiko, likusio iki kitos dozės vartojimo.

- a. Jeigu kitą dozę reikia išgerti **po 6 valandų ar vėliau**, prisiminę, kiek galima greičiau išgerkite pamirštąją kapsulę.  
Kitą kapsulę išgerkite įprastu laiku.
- b. Jeigu kitą dozę reikia išgerti **greičiau kaip po 6 valandų**, pamirštąją kapsulę praleiskite.  
Kitą kapsulę išgerkite įprastu laiku.

Pasakykite gydytojui apie praleistą dozę kito apsilankymo metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų kapsulių iš karto), norint kompensuoti praleistą kapsulę.

Jei pavartoję XALKORI išvėmėte, nevartokite papildomos dozės, o vartokite kitą dozę nustatytu laiku.

### **Nustojus vartoti XALKORI**

Svarbu, kad vartotumėte XALKORI kiekvieną dieną tol, kol vaistą vartoti skiria gydytojas. Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė gydytojas, arba manote, kad jo Jums visai nereikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus. Turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją, jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas sunkus šalutinis poveikis (taip pat žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant XALKORI“)

- **Kepenų nepakankamumas**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu jaučiatės labiau pavargę nei įprastai, pagelsta oda ir akių baltymas, patamsėja arba išsiskiria rudas (arbatos spalvos) šlapimas, pasireiškia pykinimas, vėmimas arba sumažėja apetitas, skauda dešinę pilvo pusę, pasireiškia niežulys arba greičiau nei įprastai atsiranda mėlynių. Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad įvertintų kepenų funkciją, ir jeigu rodmenys yra nenormalūs, Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti XALKORI dozę arba nutraukti gydymą.

- **Plaučių uždegimas**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasunkėja kvėpavimas, ypač jeigu toks poveikis susijęs su kosuliu ir karščiavimu.

- **Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (įskaitant neutrofilus)**

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei karščiuojate ar sergate infekcine liga. Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus ir, jeigu tyrimų rezultatai nėra normos ribose, gali sumažinti XALKORI dozę.

- **Svaigulys, apalpinimas arba diskomfortas krūtinėje**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia simptomai, kurie gali būti širdies elektrinio aktyvumo pokyčių (parodo elektrokardiograma) arba nenormalaus širdies plakimo požymiai. Gydytojas gali rašyti elektrokardiogramas, kad įsitikintų, ar neatsirado širdies sutrikimų gydymo XALKORI metu.

- **Dalinis arba visiškas vienos arba abiejų akių aklumas**

Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pasireiškia bet kokių regėjimo netekimo požymių arba jeigu pakito matymas, pvz., pablogėjo rega viena arba abejomis akimis. Gali būti, kad gydytojas nutrauks gydymą XALKORI ir nukreips pas oftalmologą.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti gydymo XALKORI metu:

*Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 pacientų)*

- regėjimo sutrikimai (šviesos blyksčių matymas, matymas lyg per miglą arba dvejinimasis akyse, kurie dažnai atsiranda iš karto, pradėjus gydymą XALKORI);
- skrandžio veiklos sutrikimas, įskaitant vėmimą, viduriavimą, pykinimą;
- edema (skysčių perteklius organizmo audiniuose, sukeliantis plaštakų ir pėdų tinimą);
- vidurių užkietėjimas;
- pilvo skausmas;
- kepenų tyrimų rodmenų nukrypimas nuo normos;
- sumažėjęs apetitas;
- nuovargis;
- galvos svaigimas;
- neuropatija (nutirpimo, dilgčiojimo ir dygsėjimo pojūtis sąnariuose arba galūnėse);
- skonio pojūčio pokyčiai;
- pilvo skausmas;
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija);
- odos bėrimas;
- sulėtėjęs širdies susitraukimų dažnis.

*Dažnas šalutinis poveikis* (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų)

- nevirškinimas;
- padidėjęs kreatinino lygis kraujyje (gali būti kad sutriko inkstų veikla);
- padidėjęs fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (organo, ypač kepenų, kasos, kaulų, skydliaukės ar tulžies pūslės funkcijos sutrikimo ar pakenkimo požymis);
- hipofosfatemija (sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje, galintis sukelti sumišimą ar raumenų silpnumą);
- uždari, skysčio prisipildę maišeliai inkstuose (inkstų cistos);
- apalpinimas;
- stemplės (vamzdelio, per kurį ryjamas maistas) uždegimas;
- sumažėjęs testosterono (vyriškojo lytinio hormono) kiekis;
- širdies nepakankamumas.

*Nedažnas šalutinis poveikis* (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų)

- skrandžio ar žarnyno prakiurimas (perforacija).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti XALKORI**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko arba lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus, kad pakuotė yra pažeista arba turi kokių nors sugadinimo požymių, toje pakuotėje esančio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **XALKORI sudėtis**

- Veiklioji XALKORI medžiaga yra krizotinibas. Tiekiamos įvairių stiprumų XALKORI kapsulės. XALKORI 200 mg. Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg krizotinibo. XALKORI 250 mg. Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg krizotinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra  
*Kapsulė.* Bevandenis koloidinis silicio dioksidas, mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, magnio stearatas.  
*Kapsulės korpusas ir dangtelis.* Želatina, titano dioksidas (E171) ir raudonasis geležies oksidas (E172).  
*Spausdinimo rašalas.* Šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

## **XALKORI išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tiekiamos XALKORI 200 mg kietos želatinos kapsulės, kurių nepermatomas dangtelis yra rožinės spalvos, o nepermatomas korpusas yra baltos spalvos. Ant dangtelio yra spausdintinis užrašas juodu rašalu „Pfizer“, o ant korpuso – „CRZ 200“.

Tiekiamos XALKORI 250 mg kietos želatinos kapsulės, kurių nepermatomi dangtelis ir korpusas yra rožinės spalvos. Ant dangtelio yra spausdintinis užrašas juodu rašalu „Pfizer“, o ant korpuso – „CRZ 250“.

Tiekiamos 60 kietųjų kapsulių lizdinių plokštelių pakuotės ir 60 kietųjų kapsulių plastiko buteliukai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **Registruotojas**

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

## **Gamintojas**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **Belgique/ België /Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 356 21344610

### **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 AS  
Tlf: + 47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: + 30 210 6785 800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.