

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

XALKORI 200 mg harde kapsler
XALKORI 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

XALKORI 200 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 200 mg krizotinib.

XALKORI 250 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 250 mg krizotinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

XALKORI 200 mg harde kapsler

Hvit ugjennomsiktig og rosa ugjennomsiktig hard kapsel, merket med "Pfizer" på toppstykket og "CRZ 200" på hovedstykket.

XALKORI 250 mg harde kapsler

Rosa ugjennomsiktig hard kapsel, merket med "Pfizer" på toppstykket og "CRZ 250" på hovedstykket.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

XALKORI er indisert som monoterapi til:

- førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC),
- behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC),
- behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med XALKORI bør startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med legemidler til kreftbehandling.

ALK- og ROS1-tester

En nøyaktig og validert analyse for enten ALK eller ROS1 er nødvendig for seleksjon av pasienter til behandling med XALKORI. (Se pkt. 5.1 for informasjon om analyser brukt i studiene).

ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC-status skal fastslås før behandlingsstart med krizotinib. Analyse og påvisning skal gjennomføres ved laboratorier med påvist kompetanse på spesifikk anvendt teknologi (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalte doseringen av XALKORI er 250 mg to ganger daglig (500 mg daglig), som kontinuerlig behandling.

Dersom en dose XALKORI glemmes, skal denne tas så snart pasienten husker det. Dersom det er mindre enn 6 timer til neste dose, skal pasienten ikke ta den uteglemte dosen. Pasienten skal ikke ta to doser samtidig for å erstatte den glemte dosen.

Dosejusteringer

Opphold i dosering og/eller redusert dosering kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Hos 1722 pasienter med enten AKL-positiv eller ROS1-positiv NSCLC på tvers av kliniske studier, som ble behandlet med krizotinib, var de hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 3\%$) forbundet med opphold i dosering: nøyropeni, forhøyede aminotransferaser, oppkast og kvalme. De hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 3\%$) forbundet med dosereduksjon, var forhøyede aminotransferaser og nøyropeni. Dersom dosereduksjon er nødvendig for pasienter som får oral behandling med 250 mg krizotinib to ganger daglig, skal dosen av krizotinib reduseres som følger:

- Første dosereduksjon: Xalkori 200 mg tas oralt to ganger daglig
- Andre dosereduksjon: Xalkori 250 mg tas oralt én gang daglig
- Permanent seponering dersom Xalkori 250 mg som tas oralt én gang daglig ikke tolereres

Retningslinjer for dosereduksjon ved hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet er gitt i tabell 1 og 2. For pasienter som behandles med en lavere dose krizotinib enn 250 mg to ganger daglig skal retningslinjene for dosereduksjon gitt i hhv. tabell 1 og 2 følges.

Tabell 1. Dosejustering av XALKORI – hematologisk toksisitet^{a,b}

CTCAE ^c grad	Behandling med XALKORI
Grad 3	Opphold i dosering inntil forbedring til grad ≤ 2 , fortsett deretter med samme dosering
Grad 4	Opphold i dosering inntil forbedring til grad ≤ 2 , gjenoppta deretter dosering med neste lavere dose ^{d,e}

^a. Unntatt lymfopeni (hvis den ikke er forbundet med kliniske hendelser, f.eks. opportunistiske infeksjoner).

^b. For pasienter som utvikler nøyropeni og leukopeni, se også pkt. 4.4 og 4.8.

^c. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events

^d. Ved eventuelt tilbakefall bør det gjøres et opphold i dosering inntil forbedring til grad ≤ 2 , deretter bør doseringen gjenopptas med 250 mg én gang daglig. I tilfelle tilbakefall til grad 4 skal XALKORI seponeres permanent.

^e. For pasienter som behandles med 250 mg én gang daglig, eller der dosen ble redusert til 250 mg én gang daglig, skal legemidlet seponeres under evalueringen.

Tabell 2. Dosejustering av XALKORI – ikke-hematologisk toksisitet

CTCAE ^a grad	Behandling med XALKORI
Grad 3 eller 4 økning i alanin aminotransferase (ALAT) eller aspartat aminotransferase (ASAT) med grad ≤ 1 totalbilirubin	Opphold i dosering inntil forbedring til grad ≤ 1 eller utgangsnivå, fortsett deretter med 250 mg én gang daglig og trapp opp til 200 mg to ganger daglig hvis det tolereres klinisk ^{b,c}
Grad 2, 3 eller 4 økning i ALAT eller ASAT med sammenfallende grad 2, 3 eller 4 totalbilirubinøkning (i fravær av kolestase eller hemolyse)	Permanent seponering
Interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt (uansett grad)	Opphold i dosering ved mistanke om ILD/pneumonitt, og permanent seponering hvis behandlingsrelatert ILD/pneumonitt diagnostiseres ^d
Grad 3 QTc-forlengelse	Opphold inntil forbedring til grad ≤ 1 , kontroller og eventuelt korrigjer elektrolytter, fortsett deretter med den neste lavere dosen ^{b,c}
Grad 4 QTc-forlengelse	Permanent seponering
Grad 2, 3 bradykardi ^{d,e} Symptomatisk, kan være alvorlig og medisinsk signifikant, medisinsk intervensjon er indisert	Opphold inntil forbedring til grad ≤ 1 eller til hjerterytme på 60 eller mer Evaluer samtidige legemidler som er kjent for å forårsake bradykardi, samt blodtrykkssenkende legemidler Hvis samtidige, medvirkende legemidler identifiseres og seponeres, eller dosen av disse justeres, fortsett med tidligere dose inntil forbedring til grad ≤ 1 eller til hjerterytme på 60 eller mer Hvis ingen medvirkende, samtidige legemidler identifiseres, eller hvis medvirkende, samtidige legemidler ikke seponeres, eller dosen endres, fortsett med redusert dose ^c inntil forbedring til grad ≤ 1 eller til hjerterytme på 60 eller mer
Grad 4 bradykardi ^{d,e,f} Livstruende konsekvenser, akutt intervensjon er indisert	Permanent seponering hvis ingen medvirkende, samtidige legemidler identifiseres Hvis medvirkende, samtidige legemidler identifiseres og seponeres, eller dosen av disse justeres, fortsett med 250 mg én gang daglig ^c inntil forbedring til grad ≤ 1 eller til hjerterytme på 60 eller mer, med hyppig monitorering
Grad 4 øyesykdommer (synstap)	Seponering under evaluering av alvorlig synstap

^a. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events

^b. XALKORI skal seponeres permanent ved tilbakefall til grad ≥ 3 . Se pkt. 4.4 og 4.8.

^c. For pasienter som behandles med 250 mg én gang daglig, eller der dosen ble redusert til 250 mg én gang daglig, skal legemidlet seponeres under evalueringen.

^d. Se pkt. 4.4 og 4.8.

^e. Hjerterytme på mindre enn 60 slag per minutt.

^f. Permanent seponering ved tilbakefall.

Nedsatt leverfunksjon

Krizotinib metaboliseres i stor grad i leveren. Det bør utvises forsiktighet ved behandling med krizotinib hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se tabell 2 og pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Basert på klassifisering fra National Cancer Institute (NCI) anbefales ingen justering av startdosen av krizotinib for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (enten ASAT > øvre normalnivå (ULN) og totalbilirubin ≤ ULN eller ASAT og totalbilirubin > ULN, men ≤ 1,5 × ULN). Startdosen av krizotinib for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (ASAT og totalbilirubin > 1,5 × ULN og ≤ 3 × ULN) er anbefalt til 200 mg to ganger daglig. Startdosen av krizotinib for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (ASAT og totalbilirubin > 3 × ULN) er anbefalt til 250 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Dosejustering av krizotinib i henhold til Child-Pugh klassifisering er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen anbefalinger om endring av startdosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($60 \leq$ kreatininclearance [Cl_{cr}] < 90 ml/min) eller moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \leq Cl_{cr} < 60$ ml/min), ettersom den farmakokinetiske populasjonsanalysen indikerte at det ikke foreligger klinisk betydningsfulle endringer i steady-state krizotinibeksponering hos disse pasientene. Plasmakonsentrasjonen av krizotinib kan bli forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{cr} < 30$ ml/min). Startdosen med krizotinib bør justeres til 250 mg én gang daglig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trenger peritoneal dialyse eller hemodialyse. Dosen kan etter minst 4 ukers behandling, økes til 200 mg to ganger daglig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig ved oppstart (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av krizotinib hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal svelges hele, fortrinnsvis med vann, og skal ikke knuses, oppløses eller åpnes. De kan tas med eller uten mat. Grapefrukt eller grapefruktjuice bør unngås, da det kan øke plasmakonsentrasjonen av krizotinib. Johannesurt bør unngås, da det kan redusere plasmakonsentrasjonen av krizotinib (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor krizotinib eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vurdering av ALK- og ROS1-status

Ved vurdering av ALK- eller ROS1-status for en pasient er det viktig å velge en godt validert og robust metode for å unngå falske negative eller falske positive funn.

Hepatotoksitet

Det er rapportert om legemiddelindusert hepatotoksitet (inkludert tilfeller med dødelig utfall) hos pasienter behandlet med krizotinib på tvers av kliniske studier (se pkt.4.8). Leverfunksjonsprøver, inkludert ALAT, ASAT og totalbilirubin, bør måles hver uke de to første månedene, deretter månedlig og hvis klinisk nødvendig, med hyppigere gjentatte tester for økninger til grad 2, 3 eller 4. Hos pasienter som får økninger i aminotransferaser, se pkt. 4.2.

Interstitiell lungesykdom/pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller dødelig interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt kan oppstå hos pasienter som behandles med krizotinib. Pasienter med lungesyntomer som kan tyde på

ILD/pneumonitt, skal monitoreres. Det skal gjøres et opphold i behandling med krizotinib ved mistanke om ILD/pneumonitt. Legemiddelindusert ILD/pneumonitt skal vurderes i differensialdiagnostikk av pasienter med ILD-lignende tilstander som: pneumonitt, strålingspneumonitt, hypersensitivitetspneumonitt, interstitiell pneumonitt, lungefibrose, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), alveolitt, lungeinfiltrasjon, pneumoni, lungeødem, kronisk obstruktiv lungesykdom, pleuraeffusjon, aspirasjonspneumoni, bronkitt, obliterende (kronisk) bronkiolitt og bronkiektasi. Andre potensielle årsaker til ILD/pneumonitt skal utelukkes, og krizotinib skal seponeres permanent hos pasienter som blir diagnostisert med behandlingsrelatert ILD/pneumonitt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forlengelse av QT-intervallet

QTc-forlengelse er observert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med krizotinib (se pkt. 4.8 og 5.2). Dette kan gi økt risiko for ventrikulære takyarytmier (f.eks. torsades de pointes) eller plutselig død. Nytt og potensiell risiko av krizotinib skal vurderes før behandling igangsettes hos pasienter med underliggende bradykardi, som tidligere har hatt eller som er predisponert for QTc-forlengelse, som får behandling med antiarytmika eller andre legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet og hos pasienter med relevant underliggende hjertesykdom og/eller elektrolyttforstyrrelser. Forsiktighet bør utvises ved bruk av krizotinib hos disse pasientene, og periodisk monitorering med elektrokardiogram (EKG), og av elektrolytter og nyrefunksjon er nødvendig. Ved bruk av krizotinib skal EKG og elektrolyttverdier (f.eks. kalsium, magnesium, kalium) være så nær som mulig nivået som ble målt før den første dosen. Regelmessig monitorering med EKG og av elektrolytter anbefales, spesielt i begynnelsen av behandlingen ved oppkast, diaré, dehydrering eller nedsatt nyrefunksjon. Korrigér elektrolytter etter behov. Hvis QTc øker med 60 msek eller mer fra utgangsnivået, men QTc er < 500 msek, skal behandlingen med krizotinib holdes tilbake og råd må søkes hos kardiolog. Hvis QTc øker til 500 msek eller mer, må det umiddelbart søkes råd hos kardiolog. For pasienter som utvikler QTc-forlengelse, se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2.

Bradykardi

Bradykardi, uansett årsak, ble rapportert i kliniske studier hos 13 % av pasientene som ble behandlet med krizotinib. Symptomatisk bradykardi (f.eks. synkope, svimmelhet, lavt blodtrykk) kan forekomme hos pasienter som får krizotinib. Det kan hende at den fulle effekten av krizotinib på reduksjon av hjerterytmen ikke viser seg før flere uker etter behandlingsstart. Unngå å bruke krizotinib i kombinasjon med andre midler som gir bradykardi (f.eks. betablokkere, ikke-dihydropyridin kalsiumkanalblokkere som verapamil og diltiazem, klonidin, digoksin) i den grad det er mulig, på grunn av økt risiko for symptomatisk bradykardi. Monitorer hjerterytme og blodtrykk regelmessig. Det er ikke nødvendig å endre dosen ved tilfeller av asymptomatisk bradykardi. For håndtering av pasienter som utvikler symptomatisk bradykardi, se avsnittene om dosejustering og bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hjertesvikt

I kliniske studier med krizotinib og under overvåking etter markedsføring ble det rapportert om alvorlige, livstruende eller dødelige bivirkninger av hjertesvikt (se pkt. 4.8).

Pasienter med eller uten eksisterende hjertesykdom som får krizotinib, bør overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt (dyspné, ødem, rask vektøkning som følge av væskeretensjon). Doseringsavbrudd, dosereduksjon eller seponering bør vurderes hvis slike symptomer blir observert.

Nøytropeni og leukopeni

I kliniske studier med krizotinib hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC, er nøytropeni av grad 3 eller 4 svært vanlig (12 %) rapportert. Leukopeni av grad 3 eller 4 er vanlig (3 %) rapportert (se pkt. 4.8). Mindre enn 0,5 % av pasientene opplevde febril nøytropeni i kliniske studier med krizotinib. Telling av alle blodlegemer, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, bør utføres hvis klinisk indisert, med hyppigere gjentatte tester dersom det observeres avvik av grad 3 eller 4, eller hvis det oppstår feber eller infeksjon (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal perforasjon

I kliniske studier med krizotinib er det rapportert om hendelser med gastrointestinale perforasjoner. Fatale tilfeller av gastrointestinal perforasjon er rapportert ved bruk av krizotinib etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Krizotinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for gastrointestinal perforasjon (f.eks. tidligere divertikulitt, metastaser til fordøyelseskanalen, samtidig bruk av legemidler med kjent risiko for gastrointestinal perforasjon).

Krizotinib skal seponeres permanent hos pasienter som utvikler gastrointestinal perforasjon. Pasienter skal informeres om de første tegnene på gastrointestinal perforasjon og rådes til å oppsøke lege raskt dersom disse oppstår.

Påvirkning av nyrefunksjon

Økt kreatinin i blodet og redusert kreatinin clearance ble observert hos pasienter i kliniske studier med krizotinib. Nyresvikt og akutt nyresvikt ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med krizotinib i kliniske studier og etter markedsføring. Tilfeller med dødelig utfall, tilfeller som krevde hemodialyse og tilfeller av grad 4 hyperkalemi ble også observert. Overvåking av nyrefunksjon anbefales ved «baseline» og under behandling med krizotinib, med spesiell oppmerksomhet på pasienter som har risikofaktorer eller en sykehistorie med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Krizotinibdosen bør justeres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke krever peritoneal dialyse eller hemodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Synsforstyrrelser

I kliniske studier med krizotinib hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (N = 1722) er det rapportert om synsfeltdefekter med grad 4 synstap hos 4 (0,2 %) pasienter. Optikusatrofi og sykdommer i synsnerven er rapportert som mulige årsaker til synstap.

Hos pasienter med nylig oppstått alvorlig synstap (når beste korrigerte synsskarphet er mindre enn 6/60 på ett eller begge øyne) skal krizotinib-behandling seponeres (se pkt. 4.2). Det bør utføres en oftalmologisk undersøkelse som omfatter best korrigerte synsskarphet, netthinnefotografering, synsfelt, optisk koherenstomografi (OCT) og andre egnede undersøkelser ved nylig oppstått alvorlig synstap. Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon for å beskrive risikoen ved å gjenoppta behandling med krizotinib hos pasienter med alvorlig synstap. Ved en beslutning om å gjenoppta behandling med krizotinib må man ta den mulige fordelene for pasienten med i betraktningen.

Oftalmologiske undersøkelser anbefales dersom synsforstyrrelsene vedvarer eller alvorlighetsgraden forverres (se pkt. 4.8).

Interaksjon med andre legemidler

Samtidig bruk av krizotinib med sterke CYP3A4-hemmere eller med sterke eller moderate CYP3A4-induktorer bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av krizotinib med CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu bør unngås (se pkt. 4.5). Unngå bruk av krizotinib i kombinasjon med andre midler som gir bradykardi, legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og/eller antiarytmika (se pkt. 4.4 "Forlengelse av QT-intervallet", "Bradykardi" og pkt. 4.5).

Interaksjon mellom legemidler og mat

Grapefrukt eller grapefruktjuice bør unngås under behandling med krizotinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Non-adenokarsinom histologi

Det er begrenset erfaring hos pasienter som har ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC med non-adenokarsinom histologi, inkludert plateepitelkarsinom (SCC) (se pkt. 5.1).

Natrium i kosten

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 200 mg eller 250 mg harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av krizotinib

Samtidig administrering av krizotinib og sterke CYP3A-hemmere er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av krizotinib. Samtidig administrering av en oral enkeltdose på 150 mg krizotinib og den sterke CYP3A-hemmeren ketokonazol (200 mg to ganger daglig) resulterte i økt systemisk eksponering av krizotinib, med krizotinib areal under kurven fra tidspunkt null til uendelig (AUC_{inf})- og maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max})-verdier som henholdsvis var omtrent 3,2 og 1,4 ganger høyere enn de som ble sett ved bruk av krizotinib alene.

Samtidig bruk av gjentatte doser krizotinib (250 mg én gang daglig) med gjentatte doser itrakonazol (200 mg én gang daglig), en sterk CYP3A-hemmer, førte til økninger i steady-state AUC_{tau} og C_{max} for krizotinib, som var henholdsvis omtrent 1,6 og 1,3 ganger høyere enn de som ble sett ved bruk av krizotinib alene.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (inkludert bl.a. atazanavir, ritonavir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin og erytromycin) bør unngås, med mindre mulige fordeler for pasienten oppveier risikoen. I så fall må pasientene overvåkes nøye for bivirkninger av krizotinib (se pkt. 4.4).

Fysiologisk baserte farmakokinetikk (PBPK)- simuleringer predikerte en 17 % økning i steady-state AUC for krizotinib etter behandling med de moderate CYP3A-hemmerne diltiazem eller verapamil. Forsiktighet er derfor anbefalt i tilfeller av samtidig administrering av krizotinib med moderate CYP3A-hemmere.

Grapefrukt eller grapefruktjuice kan også øke plasmakonsentrasjonen av krizotinib og bør unngås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av krizotinib

Samtidig administrering av gjentatte doser av krizotinib (250 mg to ganger daglig) med gjentatte doser av den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg én gang daglig) resulterte i henholdsvis 84 % og 79 % reduksjon i krizotinib AUC_{tau} og C_{max} ved steady-state, sammenlignet med krizotinib gitt alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, deriblant karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin og johannesurt, bør unngås (se pkt. 4.4).

Effekten av moderate induktorer, som for eksempel efavirenz eller rifabutin, er ikke fastslått. Kombinasjon av disse med krizotinib bør derfor også unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med legemidler som øker gastrisk pH

Vannløseligheten til krizotinib er pH-avhengig der lav (sur) pH resulterer i økt løselighet. Administrering av én enkeltdose med 250 mg krizotinib etter behandling med 40 mg esomeprazol én

gang daglig i 5 dager resulterte i ca. 10 % reduksjon i totaleksponering (AUC_{inf}) og ingen endring i maksimal eksponering (C_{max}) av krizotinib. Graden av endring i totaleksponering var ikke klinisk signifikant. Det er derfor ikke nødvendig å justere startdosen når krizotinib administreres samtidig med legemidler som øker gastrisk pH (som protonpumpehemmere, H₂-blokkere eller syrenøytraliserende).

Legemidler hvor plasmakonsentrasjonen kan påvirkes av krizotinib

Etter 28 dagers dosering av 250 mg krizotinib to ganger daglig hos kreftpasienter, var oral midazolam AUC_{inf} 3,7 ganger høyere enn det som ble sett ved administrering av midazolam alene. Dette tyder på at krizotinib er en moderat hemmer av CYP3A. Samtidig administrering av krizotinib i kombinasjon med CYP3A-substrater med smal terapeutisk indeks bør unngås, dette inkluderer blant annet alfentanil, cisaprid, cyklosporin, ergotderivater, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus (se pkt. 4.4). Dersom en kombinasjon er nødvendig, bør grundig klinisk oppfølging utføres.

In vitro-studier indikerte at krizotinib er en hemmer av CYP2B6. Krizotinib kan derfor potensielt øke plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP2B6 (f.eks. bupropion, efavirenz).

In vitro-studier på humane hepatocytter indikerte at krizotinib kan indusere pregnan X reseptor (PXR)- og konstitutiv androstan reseptor (CAR)-regulerte enzymer (f.eks. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Det ble imidlertid ikke observert induksjon *in vivo* når krizotinib ble administrert samtidig med CYP3A-testsubstratet midazolam. Forsiktighet bør utvises ved administrering av krizotinib sammen med andre legemidler som hovedsakelig metaboliseres av disse enzymene. Man bør være oppmerksom på at effekten av samtidig administrerte orale antikonseptiva kan reduseres.

In vitro-studier indikerte at krizotinib er en svak hemmer av uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT)1A1 og UGT2B7. Krizotinib kan derfor potensielt øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres via UGT1A1 (f.eks. raltegravir, irinotecan) eller UGT2B7 (morfin, nalokson).

En *in vitro*-studie viste at krizotinib kan føre til hemming av intestinal P-gp. Administrering av krizotinib sammen med legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin, pravastatin), kan gi økt terapeutisk effekt og økte bivirkninger av disse. Nøye klinisk overvåking anbefales dersom krizotinib administreres sammen med disse legemidlene.

Krizotinib hemmer OCT1 og OCT2 *in vitro*. Krizotinib kan derfor potensielt øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som er substrater for OCT1 eller OCT2 (f.eks. metformin, prokainamid).

Farmakodynamiske interaksjoner

Forlenget QT-intervall er sett i kliniske studier med krizotinib. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av krizotinib sammen med andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, eller legemidler som kan indusere torsades de pointes (f.eks. klasse IA [kinidin, disopyramid] eller klasse III [amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], metadon, cisaprid, moksifloksacin, antipsykotika osv.). QT-intervallet bør måles dersom en kombinasjon av slike legemidler gis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bradykardi er rapportert i kliniske studier. Krizotinib skal derfor brukes med forsiktighet, grunnet risiko for eksessiv bradykardi ved kombinasjon med andre legemidler som gir bradykardi (f.eks. non-dihydropyridin kalsiumblokkere som verapamil og diltiazem, betablokkere, klonidin, guanfacin, digoksin, meflokin, antikolinesteraser, pilokarpin) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å unngå å bli gravide under behandlingen med XALKORI.

Sikker prevensjon bør brukes under behandling og i minimum 90 dager etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5).

Graviditet

XALKORI kan forårsake fosterskader dersom det blir gitt til gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er ingen data på bruk av XALKORI hos gravide kvinner. Dette legemidlet bør ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen tilsier det. Kvinner som er eller blir gravide under behandling med krizotinib, og mannlige pasienter som har partnere som er gravide, bør informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om krizotinib/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Grunnet potensiell risiko for spedbarnet, bør kvinner rådes til å unngå amming under behandling med XALKORI (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Basert på prekliniske funn antas det at fertilitet hos menn og kvinner kan reduseres under behandling med XALKORI (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner bør søke råd om fertilitetsbevaring før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det bør utøves forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner, ettersom pasienter kan oppleve symptomatisk bradykardi (f.eks. synkope, svimmelhet, lavt blodtrykk), synsforstyrrelser eller kronisk tretthet ved bruk av XALKORI (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dataene som er beskrevet under, gjenspeiler bruk av XALKORI hos 1669 pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC som deltok i to randomiserte fase 3-studier (studie 1007 og 1014), og i to enkeltarmede studier (studie 1001 og 1005), og hos 53 pasienter med ROS1-positiv avansert NSCLC som deltok i den enkeltarmede studien 1001, som totalt inkluderte 1722 pasienter (se pkt 5.1). Disse pasientene fikk en oral startdose på 250 mg to ganger daglig, tatt kontinuerlig. I studie 1014 var median behandlingstid 47 uker for pasienter i krizotinib-armen (N = 171) og median behandlingstid var 23 uker for pasienter som byttet fra kjemoterapi-armen for å få behandling med krizotinib (N = 109). I studie 1007 var median behandlingstid 48 uker for pasienter i krizotinib-armen (N = 172). For ALK-positive NSCLC-pasienter i studiene 1001 (N = 154) og 1005 (N = 1063) var median behandlingstid henholdsvis 57 og 45 uker. For ROS1-positiv NSCLC-pasienter i studie 1001 (N = 53) var median behandlingstid 101 uker.

De mest alvorlige bivirkningene hos 1722 pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC var hepatotoksisitet, ILD/pneumonitt, nøytropeni og forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 4.4). De mest vanlige bivirkningene ($\geq 25\%$) hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC var synsforstyrrelse, kvalme, diaré, oppkast, ødem, forstoppelse, forhøyede aminotransferaser, fatigue, nedsatt appetitt, svimmelhet og nevropati.

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser bivirkninger som ble rapportert hos 1722 pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC som fikk krizotinib på tvers av to randomiserte fase 3-studier (1007 og 1014) og to enkeltarmede kliniske studier (1001 og 1005) (se pkt 5.1).

De hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 3\%$, uansett årsak) forbundet med opphold i dosering var nøytropeni (11 %), forhøyede aminotransferaser (7 %), oppkast (5 %) og kvalme (4 %). De hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 3\%$, uansett årsak) forbundet med dosereduksjon var forhøyede aminotransferaser (4 %) og nøytropeni (3 %). Bivirkninger uansett årsak forbundet med permanent seponering av behandlingen forekom hos 302 (18 %) pasienter, hvorav de hyppigst forekommende ($\geq 1\%$) bivirkningene var interstitiell lungesykdom (1 %) og forhøyede aminotransferaser (1 %).

Bivirkningene som er oppført i tabell 3 vises etter organklassesystem og frekvenskategori, definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkninger med samme frekvens listet etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger rapportert for krizotinib i kliniske studier (N = 1722)

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^a (22 %) Anemi ^b (15 %) Leukopeni ^c (15 %)		
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt (30 %)	Hypofosfatemi (6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Nevropati ^d (25 %) Dysgeusi (21 %)		
Øyesykdommer	Synsforstyrrelser ^e (63 %)		
Hjertesykdommer	Svimmelhet ^f (26 %) Bradykardi ^g (13 %)	Hjertesvikt ^h (1 %) QT-forlengelse (EKG) (4 %) Synkope (3 %)	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Interstitiell lungesykdom ⁱ (3 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast (51 %) Diaré (54 %) Kvalme (57 %) Forstoppelse (43 %) Abdominalmerter ^j (21 %)	Øsofagitt ^k (2 %) Dyspepsi (8 %)	Gastrointestinal perforasjon ^l ($< 1\%$)
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede aminotransferaser ^m (32 %)	Økning i alkalisk fosfatase (7 %)	Leversvikt ($< 1\%$)
Hud- og underhudssykdommer	Utslett (13 %)		
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyrecyste ⁿ (3 %) Økt kreatinin i blod ^o (8 %)	Akutt nyresvikt ($< 1\%$) Nyresvikt ($< 1\%$)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ødem ^p (47 %) Fatigue (30 %)		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser		Redusert testosteron i blod ^a (2 %)	

Termer som representerer samme medisinske begrep eller tilstand ble gruppert sammen og rapportert som én enkelt bivirkning i tabell 3. Termer som faktisk ble rapportert i studien frem til data cut-off og som bidro til relevante bivirkninger er indikert i parentes, som listet opp under.

- a. Nøytropeni (Febril nøytropeni, Nøytropeni, Redusert antall nøytrofile).
- b. Anemi (Anemi, Redusert hemoglobin, Hypokrom anemi).
- c. Leukopeni (Leukopeni, Redusert antall hvite blodceller).
- d. Nevropati (Brennende følelse, Dysestesi, Stikninger og dovenhetsfølelse i huden, Ustø gange, Hyperestesi, Hypoestesi, Hypotoni, Motorisk dysfunksjon, Muskelatrofi, Muskelsvakhet, Nevralgi, Nevritt, Perifer nevropati, Nevrotoksisitet, Parestesi, Perifer motorisk nevropati, Perifer sensomotorisk nevropati, Sensorisk nevropati, Peroneusparese, Polynevropati, Sensorisk forstyrrelse, Brennende følelse i huden).
- e. Synsforstyrrelser (Diplopi, Lysende ringer (halo) rundt objekter, Fotofobi, Fotopsi, Uklart syn, Redusert synsskarphet, Visuell lyshet, Nedsatt syn, Palinopsi, «Fluer» i synsfeltet (mouches volantes/vitreous floaters).
- f. Svimmelhet (Balanseforstyrrelse, Svimmelhet, Postural svimmelhet, Presynkope).
- g. Bradykardi (Bradykardi, Redusert hjerterytme, Sinusbradykardi).
- h. Hjertesvikt (Hjertesvikt, Kongestiv hjertesvikt, Redusert ejectionsfraksjon, Venstre ventrikkelsvikt, Lungeødem). I kliniske studier (n = 1722) hadde 19 (1,1 %) av pasientene som ble behandlet med krizotinib en form for hjertesvikt, 8 (0,5 %) av pasientene hadde grad 3 eller 4, og 3 (0,2 %) av pasientene hadde dødelig utfall.
- i. Interstitiell lungesykdom (Akutt lungesviktsyndrom, Alveolitt, Interstitiell lungesykdom, Pneumonitt)
- j. Abdominalmerter (Abdominalt ubehag, Abdominalmerter, Nedre abdominalmerter, Øvre abdominalmerter, Abdominal ømhet).
- k. Øsofagitt (Øsofagitt, Øsofageal sårdannelse).
- l. Gastrointestinal perforasjon (Gastrointestinal perforasjon, Intestinal perforasjon, Perforasjon i tykktarm).
- m. Forhøyede aminotransferaser (Økning i alanin-aminotransferase, Økning i aspartat-aminotransferase, Økning i gamma-glutamyltransferase, Økning i leverenzym, Unormal leverfunksjon, Unormal leverfunksjonsprøve, Økning i aminotransferaser).
- n. Nyrecyste (Nyreabscess, Nyrecyste, Nyrecyctehemoragi, Nyrecysteinfeksjon).
- o. Økt kreatinin i blod (økt kreatinin i blod, redusert kreatininclearance).
- p. Ødem (Ansiktsødem, Generalisert ødem, Lokal hevelse, Lokalisert ødem, Ødem, Perifert ødem, Periorbitalt ødem).
- q. Redusert testosteron i blod (Redusert testosteron i blod, Hypogonadisme, Sekundær hypogonadisme).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hepatotoksisitet

Legemiddelindusert hepatotoksisitet med dødelig utfall forekom hos 0,1 % av 1722 pasienter behandlet med krizotinib på tvers av kliniske studier. Samtidig økning i ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN og totalbilirubin $\geq 2 \times$ ULN, uten signifikante økninger i alkalisk fosfatase ($\leq 2 \times$ ULN), ble observert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med krizotinib.

Økninger i ALAT eller ASAT til grad 3 eller 4 ble sett hos henholdsvis 187 (11 %) og 95 (6 %) av pasientene. Hos 17 (1 %) pasienter måtte behandlingen seponeres permanent på grunn av forhøyede aminotransferaser. Dette tyder på at disse hendelsene vanligvis kunne håndteres gjennom dosejusteringer som definert i tabell 2 (se pkt. 4.2). I randomisert fase 3-studie 1014 ble det sett økninger i ALAT eller ASAT til grad 3 eller 4 hos henholdsvis 15 % og 8 % av pasientene som fikk krizotinib vs. 2 % og 1 % av pasientene som fikk kjemoterapi. I randomisert fase 3-studie 1007 ble økninger i ALAT eller ASAT til grad 3 eller 4 sett hos henholdsvis 18 % og 9 % av pasientene som fikk krizotinib vs. 5 % og < 1 % av pasientene som fikk kjemoterapi.

Økninger i aminotransferaser forekom vanligvis i løpet av de to første behandlingsmånedene. På tvers av studier med krizotinib hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC var median latenstid for økte aminotransferaser til grad 1 eller 2 på 23 dager. Median latenstid for økte aminotransferaser til grad 3 eller 4 var 43 dager.

Grad 3 og 4 forhøyelser i aminotransferaser var hovedsakelig reversible ved doseringsavbrudd. På tvers av studier med krizotinib hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC

(N = 1722) forekom dosereduksjon på grunn av forhøyede aminotransferaser hos 76 (4 %) pasienter. Hos 17 (1 %) pasienter måtte behandlingen seponeres permanent.

Pasienter skal monitoreres for hepatotoksisitet og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4.

Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme (57 %), diaré (54 %), oppkast (51 %) og forstoppelse (43 %) var de vanligst rapporterte gastrointestinale hendelsene, uansett årsak. De fleste av disse hendelsene var av mild til moderat alvorlighetsgrad. Median latenstid for kvalme og oppkast var 3 dager, og disse hendelsene avtok i hyppighet etter 3 ukers behandling. Støttende behandling bør inkludere bruk av kvalmestillende legemidler. Median latenstid for diaré og forstoppelse var henholdsvis 13 og 17 dager. Støttende behandling for diaré og forstoppelse bør inkludere bruk av henholdsvis standardlegemidler mot diaré og avføringsmidler.

I kliniske studier med krizotinib er det rapportert om hendelser med gastrointestinale perforasjoner. Fatale tilfeller av gastrointestinal perforasjon er rapportert ved bruk av krizotinib etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Forlengelse av QT-intervallet

På tvers av studier hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC ble det registrert QTcF (korrigert QT etter Fridericia-metoden) ≥ 500 msek hos 34 (2,1 %) av 1619 pasienter med minst én EKG-vurdering etter utgangsnivået, og en maksimal QTcF-økning fra utgangsnivået på ≥ 60 msek ble observert hos 79 (5,0 %) av 1585 pasienter med en EKG-vurdering ved utgangsnivået og minst 1 EKG-vurdering etter utgangsnivået. QT-forlengelse i elektrokardiogram (EKG) av grad 3 eller 4, uansett årsak, ble rapportert hos 27 (1,6 %) av 1722 pasienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.2).

I en enkeltarmet EKG-delstudie (se pkt. 5.2) som brukte blindede manuelle EKG-målinger, hadde 11 (21 %) pasienter en økning i QTcF-verdi fra utgangsnivået på ≥ 30 til < 60 msek og 1 (2 %) pasient hadde en økning i QTcF-verdi fra utgangsnivået på ≥ 60 msek. Ingen pasienter hadde en maksimal QTcF ≥ 480 msek. Den sentrale tendensanalysen indikerte at den største gjennomsnittlige QTcF-endringen fra utgangsnivået var 12,3 msek (95 % KI 5,1-19,5 msek, minste kvadraters gjennomsnitt [LS] fra variansanalyse [ANOVA]), og forekom 6 timer etter dosering i syklus 2 dag 1. Alle øvre grenser for 90 % KI for minste kvadraters gjennomsnittlig QTcF-endring fra utgangsnivået på alle tidspunkter for syklus 2 dag 1 var < 20 msek.

QT-forlengelse kan resultere i arytmier og er en risikofaktor for plutselig død. QT-forlengelse kan manifestere seg klinisk som bradykardi, svimmelhet og synkope. Elektrolyttforstyrrelser, dehydrering og bradykardi kan øke risikoen for QTc-forlengelse ytterligere. Derfor anbefales det periodisk monitorering av EKG og elektrolyttnivåer hos pasienter med GI toksisitet (se pkt. 4.4).

Bradykardi

I studier med krizotinib hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC opplevde 219 (13 %) av 1722 pasienter som ble behandlet med krizotinib bradykardi, uansett årsak. De fleste hendelsene var av mild alvorlighetsgrad. Totalt 259 (16 %) av 1666 pasienter med minst 1 generell helsesjekk etter utgangsnivået hadde en pulsfrekvens < 50 slag per minutt.

Bruk av samtidige legemidler forbundet med bradykardi skal evalueres grundig. Pasienter som utvikler symptomatisk bradykardi, skal håndteres som anbefalt i avsnittene om dosejustering og advarsler og forsiktighetsregler (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Interstitiell lungesykdom/pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller dødelig interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt kan forekomme hos pasienter som behandles med krizotinib. På tvers av studier hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC (N = 1722) hadde 50 (3 %) pasienter som ble behandlet med krizotinib en grad av ILD, uansett årsak, inkludert 18 (1 %) pasienter med grad 3 eller 4 og 8 (< 1 %) pasienter med dødelig utfall. I følge vurderingen av pasienter med ALK-positiv NSCLC (N = 1669) fra en uavhengig granskingskomité (IRC; independent review committee) hadde 20 (1,2 %) pasienter ILD/pneumonitt,

inkludert 10 (< 1 %) pasienter med fatale tilfeller. Disse tilfellene oppsto hovedsakelig innen tre måneder etter behandlingsstart. Pasienter med lungesyntomer som kan tyde på ILDPneumonitt skal monitoreres. Andre potensielle årsaker til ILDPneumonitt skal ekskluderes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Synsforstyrrelser

I kliniske studier med krizotinib hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC (N = 1722) ble det rapportert om synsfeltdefekter med grad 4 synstap hos 4 (0,2 %) pasienter. Optikusatrofi og sykdom i synsnerven er rapportert som mulige årsaker til synstap (se pkt. 4.4).

Totalt opplevde 1084 (63 %) av 1722 pasienter som ble behandlet med krizotinib synsforstyrrelser (alle grader og uansett årsak), der nedsatt syn, fotopsi, uklart syn og «fluer» i synsfeltet (mouches volantes/vitreous floaters) var mest vanlig. Av de 1084 pasientene som opplevde synsforstyrrelser, opplevde 95 % hendelser av mild alvorlighetsgrad. Sju (0,4 %) pasienter fikk behandlingen midlertidig avbrutt, og 2 (0,1 %) pasienter fikk dosen redusert på grunn av synsforstyrrelser. Det var ingen permanent seponering på grunn av synsforstyrrelser for noen av de 1722 pasientene som ble behandlet med krizotinib.

Basert på spørreskjemaet for vurdering av visuelle symptomer (“Visual Symptom Assessment Questionnaire”, VSAQ-ALK), rapporterte pasienter som ble behandlet med krizotinib i studie 1007 og studie 1014, en høyere forekomst av synsforstyrrelser sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kjemoterapi. Synsforstyrrelser oppsto som oftest i løpet av den første behandlingsuken. Flertallet av pasientene i krizotinib-armen i randomisert fase 3-studie 1007 og 1014 (> 50 %) rapporterte synsforstyrrelser som forekom med en frekvens på 4 til 7 dager per uke, varte opptil ett minutt, og hadde mild eller ingen innvirkning (score 0 til 3 av en maksimal score på 10) på daglige aktiviteter, slik det ble fanget opp i VSAQ-ALK-spørreskjemaet.

En oftalmologisk delstudie med spesifikke oftalmologiske evalueringer på gitte tidspunkt ble utført på 54 pasienter med NSCLC som fikk krizotinib 250 mg to ganger daglig. 38 (70,4 %) av de 54 pasientene fikk en bivirkning i systemorganklassen øyelidelser under behandlingen, uansett årsak, og 30 av disse pasientene gjennomgikk oftalmologiske undersøkelser. Av de 30 pasientene ble en oftalmologisk abnormalitet rapportert hos 14 (36,8 %) pasienter, og ingen oftalmologiske funn ble gjort hos 16 (42,1 %) pasienter. De vanligste funnene gjaldt biomikroskopi med spaltelampe (21,1 %), funduskopi (15,8 %) og synsstyrke (13,2 %). Eksisterende oftalmologiske abnormaliteter og samtidige medisinske tilstander som kan bidra til øyelidelser, ble funnet hos mange pasienter, og det ble ikke påvist noen årsakssammenheng med krizotinib. Det ble ikke gjort noen funn angående celler i øyevæsken og protein i øyevæsken i øyets fremre kammer. Ingen synsforstyrrelser forbundet med krizotinib så ut til å være relatert til endringer i beste korrigerte synsstyrke, glasslegemet, netthinnen eller synsnerven.

Hos pasienter med nylig oppstått grad 4 synstap skal behandling med krizotinib seponeres og oftalmologisk undersøkelse utføres. Oftalmologisk undersøkelse anbefales hvis synsforstyrrelsene vedvarer eller forverres (se pkt. 4.2 og 4.4).

Påvirkning på nervesystemet

Nevropati, uansett årsak, som definert i tabell 3, forekom hos 435 (25 %) av 1722 pasienter som ble behandlet med krizotinib. Dysgeusi ble også rapportert svært ofte i disse studiene, og tilfellene var primært av alvorlighetsgrad 1.

Nyrecyste

Komplekse nyrecyster, uansett årsak, forekom hos 52 (3 %) av 1722 pasienter som ble behandlet med krizotinib. Hos noen pasienter ble det observert lokal cystisk invasjon utenfor nyren. Regelmessig monitorering med avbildning og urinanalyse bør vurderes hos pasienter som utvikler nyrecyster.

Nøytropeni og leukopeni

På tvers av studier hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC (N = 1722) ble det observert nøytropeni av grad 3 eller 4 hos 212 (12 %) pasienter som ble behandlet med krizotinib. Median latenstid for nøytropeni, uansett grad, var 89 dager. Nøytropeni ble forbundet

med dosereduksjon eller permanent seponering av behandlingen for henholdsvis 3 % og < 1 % av pasientene. Mindre enn 0,5 % av pasientene opplevde febril nøytropeni i kliniske studier med krizotinib.

På tvers av studier hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC (N = 1722) ble det observert leukopeni av grad 3 eller 4 hos 48 (3 %) pasienter behandlet med krizotinib. Median latenstid for leukopeni, uansett grad, var 85 dager.

Leukopeni ble forbundet med dosereduksjon for < 0,5 % av pasientene, og ingen pasienter måtte seponere krizotinibbehandlingen permanent på grunn av leukopeni.

I kliniske studier av krizotinib hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv avansert NSCLC ble det observert reduksjon av leukocytter og nøytrofile til grad 3 eller 4 med frekvenser på henholdsvis 4 % og 13 %.

Komplett blodstatus, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, bør utføres ved klinisk indikasjon, med hyppigere gjentatte tester dersom det observeres avvik av grad 3 eller 4, eller hvis det oppstår feber eller infeksjon. For pasienter som utvikler unormale hematologiske laboratorieverdier, se pkt. 4.2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Behandling av overdose med dette legemidlet består av generell støttende behandling. Det finnes intet antidot for XALKORI.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E16

Virkningsmekanisme

Krizotinib er en selektiv lavmolekylær hemmer av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter (dvs. ALK-fusjoner og utvalgte ALK-mutasjoner). Krizotinib er også en hemmer av hepatocyttevekstfaktor-reseptor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) og Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. Krizotinib viste konsentrasjonsavhengig hemming av kinaseaktiviteten til ALK, ROS1 og c-Met i biokjemiske analyser, hemmet fosforylering og modulerte kineaseavhengige fenotyper i cellebaserte analyser. Krizotinib demonstrerte potent og selektiv veksthemming og induerte apoptose i tumorcellelinjer med ALK-fusjoner (inkludert echinoderm microtubule-associated protein-like 4 [EML4]-ALK og nucleophosmin [NPM]-ALK), ROS1-fusjoner eller amplifisering av *ALK* eller *MET* genlokus. Krizotinib viste anti-tumoreffekt, inkludert tydelig cytoreduktiv anti-tumoraktivitet hos mus med tumorxenografts som var positive for ALK fusjonsproteiner. Anti-tumoreffekten til krizotinib var doseavhengig og korrelerte med den farmakodynamiske hemmingen av fosforyleringen av ALK fusjonsproteiner (inkludert EML4-ALK og NPM-ALK) i tumorer *in vivo*. Krizotinib viste også tydelig anti-tumoraktivitet i xenograftstudier av mus, hvor tumorene ble generert ved bruk av et panel av NIH-3T3-cellelinjer utviklet for å uttrykke ROS1-nøkkelfusjoner identifisert i humane tumorer. Anti-tumoreffekten til krizotinib var doseavhengig og viste en korrelasjon med hemming av fosforylering av ROS1 *in vivo*.

Kliniske studier

Tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC – randomisert fase 3-studie 1014

Effekten og sikkerheten av krizotinib ved behandling av pasienter med ALK-positiv metastatisk NSCLC som ikke hadde fått tidligere systemisk behandling for avansert sykdom, ble påvist i en global, randomisert åpen studie 1014.

Den totale analysepopulasjonen omfattet 343 pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC som identifisert ved fluorescerende in situ hybridisering (FISH) før randomisering: 172 pasienter ble randomisert til krizotinib og 171 pasienter ble randomisert til kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin eller cisplatin, inntil 6 behandlingssykluser). Studiepopulasjonens samlede demografiske parametere og sykdomskarakteristikk var 62 % kvinner, median alder 53 år, «Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG)-score for ytelsesstatus ved utgangsnivået 0 eller 1 (95 %), 51 % hvite og 46 % asiatiske, 4 % nåværende røykere, 32 % tidligere røykere og 64 % hadde aldri røykt. Sykdomskarakteristikken til den samlede studiepopulasjonen var metastatisk sykdom hos 98 % av pasientene, 92 % av pasientenes tumorer var klassifisert med adenokarsinom histologi, og 27 % av pasientene hadde hjernemetastaser.

Pasientene kunne fortsette behandlingen med krizotinib utover tidspunktet for «Response Evaluation Criteria in Solid Tumours» (RECIST)-definert sykdomsprogresjon etter legens vurdering, dersom pasienten fortsatt opplevde klinisk nytte av behandlingen. Sekstifem (65) av 89 (73 %) pasienter som ble behandlet med krizotinib, og 11 av 132 (8,3 %) pasienter som ble behandlet med kjemoterapi, fortsatte behandlingen i minst tre uker etter objektiv sykdomsprogresjon. Pasientene som var randomisert til kjemoterapi kunne bytte til krizotinib etter RECIST-definert sykdomsprogresjon som fastsatt ved uavhengig radiologisk undersøkelse (IRR). Etthundreogførtifire (144) (84 %) pasienter i kjemoterapiarmen fikk påfølgende behandling med krizotinib.

Krizotinib forlenget signifikant progresjonsfri overlevelse (PFS), det primære endepunktet i studien, sammenlignet med kjemoterapi vurdert ved IRR. PFS-nyttens av krizotinib var stabil på tvers av undergrupper av pasientkarakteristikker som alder, kjønn, etnisitet, røykegruppe, tid siden diagnose, ECOG-score for ytelsesstatus og tilstedeværelse av hjernemetastaser. Det var en numerisk forbedring i total overlevelse (OS) hos pasientene som ble behandlet med krizotinib, selv om denne forbedringen ikke var statistisk signifikant. Effektdata fra randomisert fase 3-studie 1014 er oppsummert i tabell 4, og Kaplan-Meier-kurvene for PFS og OS er vist i henholdsvis figur 1 og 2.

Tabell 4. Effektdata fra randomisert fase 3-studie 1014 (full analysepopulasjon) hos pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC*

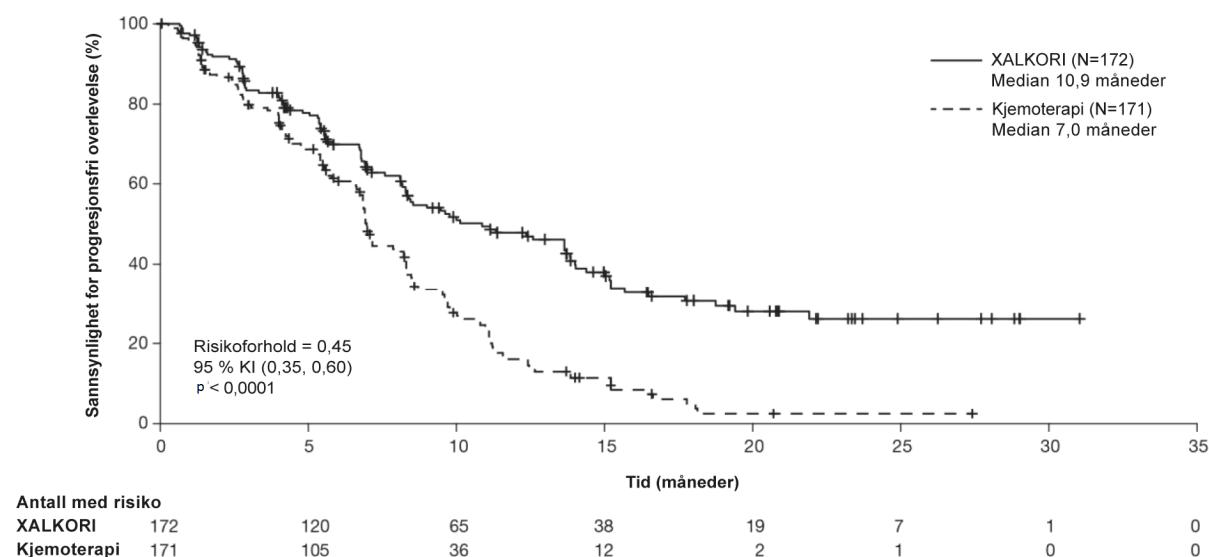
Responsparameter	Krizotinib N = 172	Kjemoterapi N = 171
Progresjonsfri overlevelse (basert på IRR)		
Antall med hendelse, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Median PFS i måneder (95 % KI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
HR (95 % KI) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
p-verdi ^c	< 0,0001	
Total overlevelse^d		
Antall dødsfall, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Median OS i måneder (95 % KI)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95 % KI) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
p-verdi ^c	0,0489	
Sannsynlighet for overlevelse ved 12 måneder, ^d % (95 % KI)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Sannsynlighet for overlevelse ved 18 måneder, ^d % (95 % KI)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Sannsynlighet for overlevelse ved 48 måneder, ^d % (95 % KI)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Objektiv responsrate (basert på IRR)		
Objektiv responsrate % (95 % KI)	74 % (67, 81)	45 % ^e (37, 53)
p-verdi ^f	< 0,0001	
Varighet av respons		
Måneder ^g (95 % KI)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = risikoforhold (hazard ratio); IRR = uavhengig radiologisk undersøkelse; N/n = antall pasienter; NR = ikke nådd (not reached); PFS = progresjonsfri overlevelse; OS = total overlevelse.

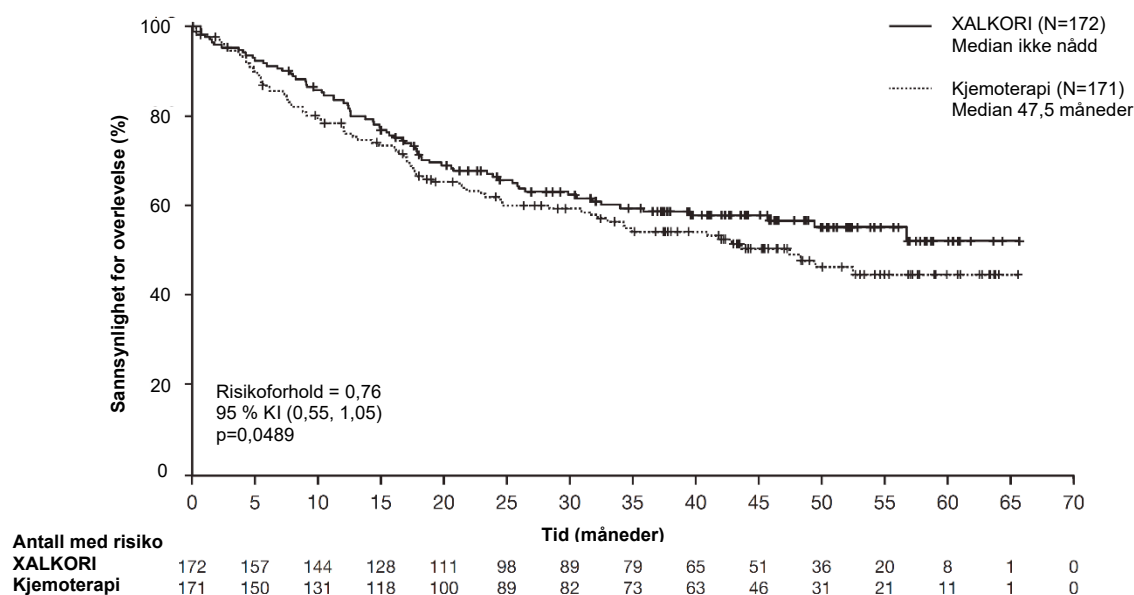
* PFS, objektiv responsrate og varighet av respons er basert på dato for data cut-off 30. november 2013; OS er basert på siste besøksdato for siste pasient 30. november 2016 og er basert på en median oppfølging på ca. 46 måneder.

- Median PFS-tid var 6,9 måneder (95 % KI: 6,6, 8,3) for pemetreksed/cisplatin (HR = 0,49; p-verdi < 0,0001 for krizotinib sammenlignet med pemetreksed/cisplatin) og 7,0 måneder (95 % KI: 5,9, 8,3) for pemetreksed/karboplatin (HR = 0,45; p-verdi < 0,0001 for krizotinib sammenlignet med pemetreksed/karboplatin).
- Basert på stratifisert Cox-analyse av proporsjonal hasard.
- Basert på stratifisert log-rank-test (ensidig).
- Oppdatert basert på endelig OS-analyse. OS-analysen ble ikke justert for potensielt konfunderende effekter ved bytte (144 [84 %] pasienter i kjemoterapi-armen fikk påfølgende behandling med krizotinib).
- ORR var 47 % (95 % KI: 37, 58) for pemetreksed/cisplatin (p-verdi < 0,0001 sammenlignet med krizotinib) og 44 % (95 % KI: 32, 55) for pemetreksed/karboplatin (p-verdi < 0,0001 sammenlignet med krizotinib).
- Basert på stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test (tosidig).
- Estimert ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (basert på IRR) etter behandlingsarm i randomisert fase 3-studie 1014 (full analysepopulasjon) hos pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC



Figur 2. Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse etter behandlingsarm i randomisert fase 3-studie 1014 (full analysepopulasjon) hos pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv avansert NSCLC



For pasienter med tidligere behandlede hjernemetastaser ved utgangsnivået var median intrakraniell tid til progresjon (IC-TTP) 15,7 måneder i krizotinib-armen (N = 39) og 12,5 måneder i kjemoterapi-armen (N = 40) (HR = 0,45 [95 % KI: 0,19, 1,07]; ensidig p-verdi = 0,0315). For pasienter uten hjernemetastaser ved utgangsnivået ble median IC-TTP ikke nådd, verken i krizotinib- (N = 132) eller kjemoterapi-armen (N = 131) (HR = 0,69 [95 % KI: 0,33, 1,45]; ensidig p-verdi = 0,1617).

Pasientrapporterte symptomer og global livskvalitet ble hentet inn ved hjelp av EORTC QLQ-C30 og spørreskjemaets lungekreftmodul (EORTC QLQ-LC13). Totalt 166 pasienter i krizotinib-armen og

163 pasienter i kjemoterapi-armen hadde fylt ut spørreskjemaene EORTC QLQ-C30 og LC13 ved utgangsnivået, og ved minst én konsultasjon etter utgangsnivået. Det ble observert signifikant større forbedring i global livskvalitet i krizotinib-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen (total differanse i score for endring fra utgangsnivået 13,8; p-verdi < 0,0001).

Tid til forverring (TTD) var på forhånd definert som første forekomst av en score-økning på ≥ 10 fra utgangsnivået i symptomer på smerter i brystet, hoste eller dyspné, vurdert ved EORTC QLQ-LC13.

Krizotinib resulterte i symptomatisk nytteverdi ved å signifikant forlenge TTD sammenlignet med kjemoterapi (median 2,1 måneder vs. 0,5 måneder; HR = 0,59; 95 % KI: 0,45, 0,77; Hochberg-justert log-rank tosidig-verdi = 0,0005).

Tidligere behandlet ALK-positiv NSCLC – randomisert fase 3-studie 1007

Effekten og sikkerheten av krizotinib for behandling av pasienter med ALK-positiv metastatisk NSCLC som tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom, ble påvist i en global, randomisert åpen studie 1007.

Den totale analysepopulasjonen omfattet 347 pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC som identifisert ved FISH før randomisering: 173 pasienter ble randomisert til krizotinib og 174 pasienter ble randomisert til kjemoterapi (enten pemetreksed eller docetaxel). Studiepopulasjonens samlede demografiske parametere og sykdomskarakteristikk var 56 % kvinner, median alder 50 år, ECOG-ytelsesstatus ved utgangsnivået 0 (39 %) eller 1 (52 %), 52 % hvite og 45 % asiatiske, 4 % nåværende røykere, 33 % tidligere røykere og 63 % hadde aldri røykt, 93 % metastatiske, og 93 % av pasientenes tumorer var klassifisert med adenokarsinom histologi.

Pasientene kunne fortsette behandlingen de ble tildelt, utover tidspunktet for RECIST-definert sykdomsprogresjon etter legens vurdering, dersom pasienten ble vurdert til å ha klinisk nytte av behandlingen. 58 av 84 (69 %) pasienter som ble behandlet med krizotinib og 17 av 119 (14 %) pasienter som ble behandlet med kjemoterapi, fortsatte behandlingen i minst tre uker etter objektiv sykdomsprogresjon. Pasienter som var randomisert til kjemoterapi, kunne bytte til krizotinib etter RECIST-definert sykdomsprogresjon bekreftet ved IRR.

Krizotinib forlenget PFS, det primære endepunktet i studien, signifikant sammenlignet med kjemoterapi, vurdert ved IRR. PFS-nyttens av krizotinib var stabil på tvers av undergrupper av pasientkarakteristikker som alder, kjønn, etnisitet, røykegruppe, tid siden diagnose, ECOG-ytelsesstatus, tilstedeværelse av hjernemetastaser og foregående EGFR-TKI-terapi.

Effektdata fra studie 1007 er oppsummert i tabell 5, og Kaplan-Meier-kurvene for PFS og OS er vist i henholdsvis figur 3 og 4.

Tabell 5. Effektdata fra randomisert fase 3-studie 1007 (full analysepopulasjon) hos pasienter med tidligere behandlet ALK-positiv avansert NSCLC*

Responsparameter	Krizotinib N = 173	Kjemoterapi N = 174
Progresjonsfri overlevelse (basert på IRR)		
Antall med hendelse, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Type hendelse, n (%)		
Progressiv sykdom	84 (49 %)	119 (68 %)
Dødsfall uten objektiv progresjon	16 (9 %)	8 (5 %)
Median PFS i måneder (95 % KI)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (95 % KI) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
p-verdi ^c	< 0,0001	
Total overlevelse^d		
Antall dødsfall, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Median OS i måneder (95 % KI)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
HR (95 % KI) ^b	0,85 (0,66, 1,10)	
p-verdi ^e	0,1145	
Sannsynlighet for overlevelse ved 6 måneder, ^e % (95 % KI)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
Sannsynlighet for overlevelse ved 1 år, ^e % (95 % KI)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
Objektiv responsrate (basert på IRR)		
Objektiv responsrate % (95 % KI)	65 % (58, 72)	20 % ^f (14, 26)
p-verdi ^g	< 0,0001	
Varighet av respons		
Median ^e , måneder (95 % KI)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; HR = risikoforhold (hazard ratio); IRR = uavhengig radiologisk undersøkelse; N/n = antall pasienter; PFS = progresjonsfri overlevelse; OS = total overlevelse

* PFS, objektiv responsrate og varighet av respons er basert på dato for data cutoff 30. mars 2012; OS er basert på dato for data cutoff 31. august 2015.

a. Median PFS-tid var 4,2 måneder (95 % KI: 2,8, 5,7) for pemetreksed (HR = 0,59; p-verdi = 0,0004 for krizotinib sammenlignet med pemetreksed) og 2,6 måneder (95 % KI: 1,6, 4,0) for docetaxsel (HR=0,30; p-verdi < 0,0001 for krizotinib sammenlignet med docetaxsel).

b. Basert på stratifisert Cox-analyse av proporsjonal hasard.

c. Basert på stratifisert log-rank-test (ensidig).

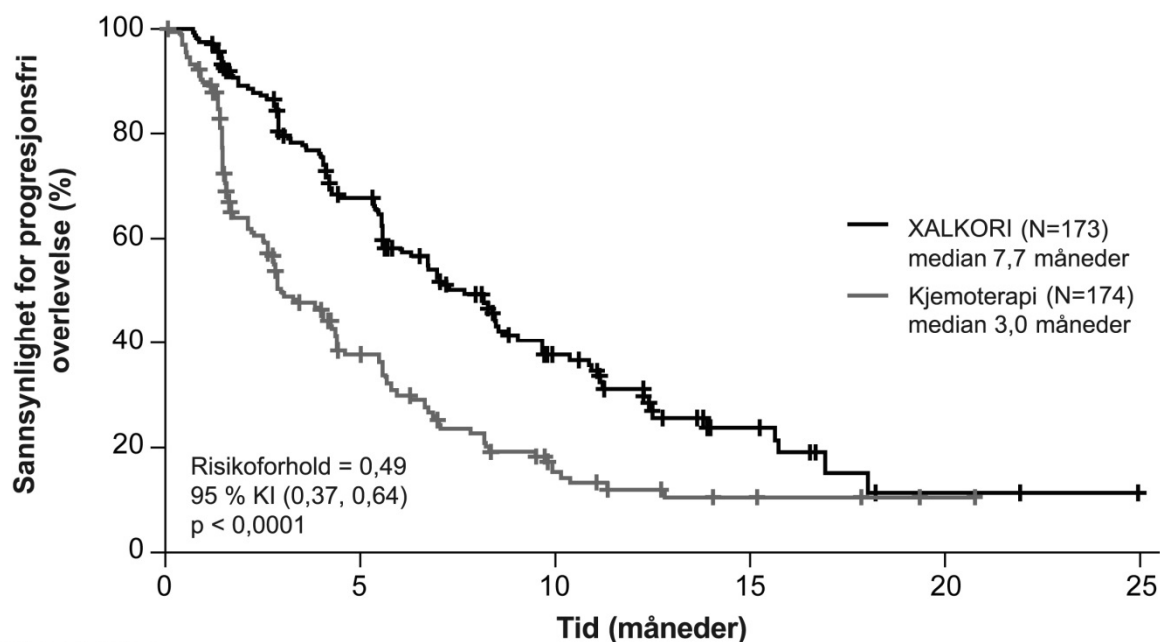
d. Oppdatert basert på endelig OS-analyse. Den endelige OS-analysen ble ikke justert for de potensielt konfunderende effektene av bytte (154 [89 %] pasienter fikk etterfølgende krizotinib-behandling).

e. Estimert ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden.

f. ORR var 29 % (95 % KI: 21, 39) for pemetreksed (p-verdi < 0,0001 sammenlignet med krizotinib) og 7 % (95 % KI: 2, 16) for docetaxsel (p-verdi < 0,0001 sammenlignet med krizotinib).

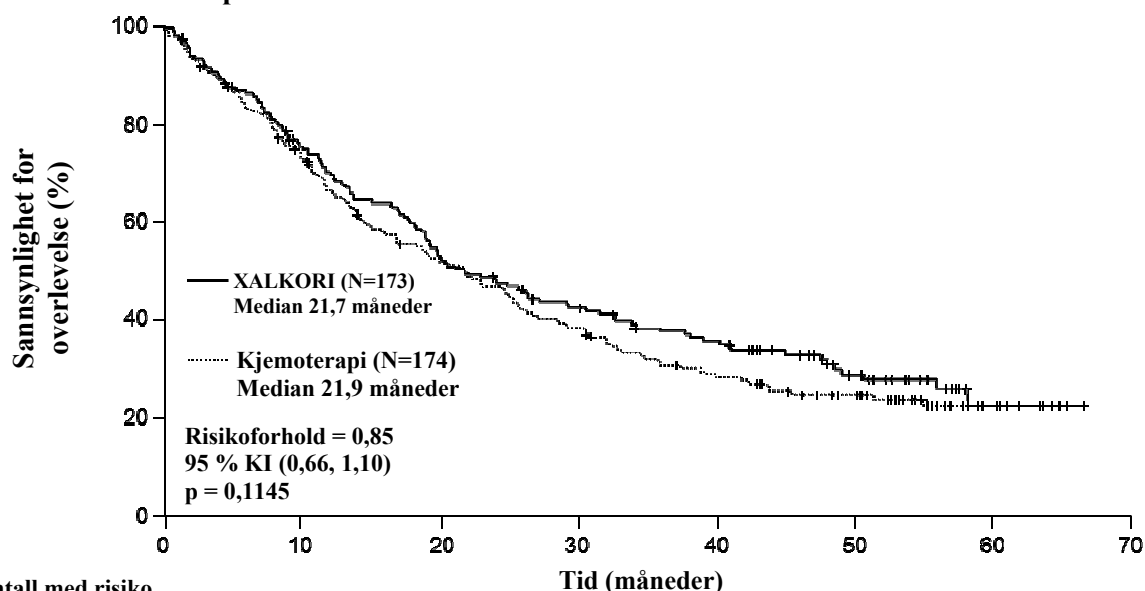
g. Basert på stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test (tosidig).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (basert på IRR) etter behandlingsarm i randomisert fase 3-studie 1007 (full analysepopulasjon) hos pasienter med tidligere behandlet ALK-positiv avansert NSCLC



Antall med risiko		Tid (måned)					
XALKORI	173	93	38	11	2	0	
Kjemoterapi	174	49	15	4	1	0	

Figur 4. Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse etter behandlingsarm i randomisert fase 3-studie 1007 (full analysepopulasjon) hos pasienter med tidligere behandlet ALK-positiv avansert NSCLC



Antall med risiko		Tid (måned)						
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0
Kjemoterapi	174	124	85	63	45	29	4	

Femtito (52) pasienter som ble behandlet med krizotinib og 57 pasienter som ble behandlet med kjemoterapi, med tidligere behandlede eller ubehandlede asymptomatiske hjernemetastaser, ble

inkludert i randomisert fase 3-studie 1007. Intrakraniell kontroll av sykdomsrate (IC-DCR) etter 12 uker var 65 % og 46 % for pasienter behandlet med henholdsvis krizotinib og kjemoterapi.

Pasientrapporterte symptomer og global livskvalitet ble hentet inn ved hjelp av EORTC QLQ-C30 og spørreskjemaets lungekreftmodul (EORTC QLQ-LC13) ved utgangsnivået (dag 1 syklus 1) og dag 1 av hver påfølgende behandlingssyklus. Totalt 162 pasienter i krizotinib-armen og 151 pasienter i kjemoterapi-armen hadde fylt ut spørreskjemaene EORTC QLQ-C30 og LC-13 ved utgangsnivået og ved minst én konsultasjon etter utgangsnivået.

Krizotinib resulterte i symptomatisk nytteverdi ved signifikant forlenget tid til forverring (median 4,5 måneder vs. 1,4 måneder) hos de pasientene som rapporterte symptomene brystmerter, dyspné eller hoste, sammenlignet med kjemoterapi (HR 0,50; 95 % KI: 0,37, 0,66; Hochberg-justert log-rank tosidig p-verdi < 0,0001).

Krizotinib viste en signifikant større forbedring fra utgangsnivået, sammenlignet med kjemoterapi, av alopeci (syklus 2 til 15; p-verdi < 0,05), hoste (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,0001), dyspné (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,0001), hemoptyse (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,05), smerter i arm eller skulder (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,0001), brystmerter (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,0001) og smerter andre steder (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,05). Krizotinib resulterte i en signifikant lavere forverring fra utgangsnivået av perifer nevropati (syklus 6 til 20; p-verdi < 0,05), dysfagi (syklus 5 til 11; p-verdi < 0,05) og sår munn (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,05), sammenlignet med kjemoterapi.

Krizotinib resulterte i total samlet nytteverdi med hensyn til livskvalitet, med en signifikant større forbedring fra utgangsnivået observert i krizotinib-armen, sammenlignet med kjemoterapi-armen (syklus 2 til 20; p-verdi < 0,05).

Enkeltarmede studier ved ALK-positiv avansert NSCLC

Bruk av krizotinib som monoterapi i behandlingen av ALK-positiv avansert NSCLC ble undersøkt i to multinasjonale, enkeltarmede studier (studie 1001 og 1005). Av pasientene som ble inkludert i disse studiene, hadde de som er beskrevet under tidligere fått systemisk behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom. Det primære effektendepunktet i begge studiene var objektiv responsrate (ORR) i henhold til RECIST.

Totalt 149 pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC, inkludert 125 pasienter med tidligere behandlet ALK-positiv avansert NSCLC ble inkludert i studie 1001 ved data cut-off for PFS- og ORR-analyse. Demografiske parametere og sykdomscharakteristikk var 50 % kvinner, median alder 51 år, ECOG-ytelsesstatus ved utgangsnivået på 0 (32 %) eller 1 (55 %), 61 % hvite og 30 % asiatiske, mindre enn 1 % var nåværende røykere, 27 % tidligere røykere, 72 % hadde aldri røykt, 94 % metastatisk og 98 % av krefttilfellene var klassifisert med adenokarsinom histologi. Median behandlingsvarighet var 42 uker.

Totalt 934 pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC ble behandlet med krizotinib i studie 1005 ved data cut-off for PFS- og ORR-analyse. Demografiske parametere og sykdomscharakteristikk var 57 % kvinner, median alder 53 år, ECOG-ytelsesstatus ved utgangsnivået på 0/1 (82 %) eller 2/3 (18 %), 52 % hvite og 44 % asiatiske, 4 % nåværende røykere, 30 % tidligere røykere, 66 % hadde aldri røykt, 92 % metastatisk, og 94 % av krefttilfellene var klassifisert med adenokarsinom histologi. Median behandlingsvarighet for disse pasientene var 23 uker. Pasientene kunne fortsette behandlingen utover tidspunktet for RECIST-definert sykdomsprogresjon, etter legens vurdering. Syttisju (77) av 106 pasienter (73 %) fortsatte med krizotinibbehandling i minst tre uker etter objektiv sykdomsprogresjon.

Effektdata fra studie 1001 og 1005 er angitt i tabell 6.

Tabell 6. ALK-positiv avansert NSCLC – effektresultater fra studie 1001 og 1005

Effektparametere	Studie 1001	Studie 1005
	N = 125 ^a	N = 765 ^a
Objektiv responsrate ^b [% (95 % KI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Tid til tumorrespons [median (range)] uker	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Varighet av respons ^c [median (95 % KI)] uker	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Progresjonsfri overlevelse ^c [median (95 % KI)] måneder	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^d
	N = 154 ^e	N = 905 ^e
Antall dødsfall, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Total overlevelse ^e [median (95 % KI)] måneder	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; N/n = antall pasienter.

^a. Per dato for data cut-off 1. juni 2011 (studie 1001) og 15. februar 2012 (studie 1005).

^b. 3 pasienter i studie 1001 og 42 pasienter i studie 1005 kunne ikke vurderes for respons.

^c. Estimert etter Kaplan-Meier-metoden.

^d. PFS-data fra studie 1005 inkluderte 807 pasienter i sikkerhetsanalysen, som ble identifisert ved FISH-analysen (dato for data cut-off 15. februar 2012).

^e. Per dato for data cut-off 30. november 2013.

ROS1-positiv avansert NSCLC

Bruk av krizotinib som monoterapi i behandlingen av ROS1-positiv avansert NSCLC ble undersøkt i en multinasjonell, enkeltarmet multisenterstudie, studie 1001. Totalt var 53 pasienter med ROS1-positiv avansert NSCLC inkludert i studien ved data cut-off, deriblant 46 pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for ROS1-positiv avansert NSCLC, samt et begrenset antall pasienter (N = 7) som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling. Det primære effektendepunktet var ORR i henhold til RECIST. Sekundære endepunkter inkluderte tid til tumorrespons (TTR), varighet av respons (DR), PFS og OS. Pasientene fikk 250 mg krizotinib oralt to ganger daglig.

Demografiske karakteristika var 57 % kvinner, median alder 55 år, ECOG-ytelsesstatus ved utgangsnivået på 0 eller 1 (98 %) eller 2 (2 %), 57 % hvite og 40 % asiatiske, 25 % tidligere røykere, 75 % hadde aldri røykt. Sykdomskarakteristika var 94 % metastatisk, 96 % var klassifisert med adenokarsinom histologi, og 13 % hadde ikke tidligere fått noen systemisk behandling for metastaserende sykdom.

I studie 1001 måtte pasientene ha ROS1-positiv avansert NSCLC før deltakelse i den kliniske utprøvingen. For de fleste pasientene ble ROS1-positiv NSCLC fastslått ved FISH-analyse. Median behandlingsvarighet var 22,4 måneder (95 % KI: 15,0, 35,9). Det var seks tilfeller av komplett respons og 32 tilfeller av delvis respons, med en ORR på 72 % (95 % KI: 58 %, 83 %). Median DR var 24,7 måneder (95 % KI: 15,2, 45,3). Femti (50) % av objektiv tumorrespons ble nådd i løpet av de første 8 ukene av behandlingen. Median PFS ved data cut-off var 19,3 måneder (95 % KI: 15,2, 39,1). Median OS ved data cut-off var 51,4 måneder (95 % KI: 29,3, NR).

Effektdata fra pasienter med ROS1-positiv avansert NSCLC fra studie 1001 er angitt i tabell 7.

Tabell 7. ROS1-positiv avansert NSCLC - effektresultater fra studie 1001

Effektparametere	Studie 1001 N = 53 ^a
Objektiv responsrate [% (95 % KI)]	72 (58, 83)
Tid til tumorrespons [median (range)] uker	8 (4, 104)
Varighet av respons ^b [median (95 % KI)] måneder	24,7 (15,2, 45,3)
Progresjonsfri overlevelse ^b [median (95 % KI)] måneder	19,3 (15,2, 39,1)
OS ^b [median (95 % KI)] måneder	51,4 (29,3, NR)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; NR = ikke nådd (not reached); OS = total overlevelse.

OS er basert på en median oppfølging på ca. 63 måneder.

a. Ved data cut-off 30. juni 2018.

b. Estimert etter Kaplan-Meier-metoden.

Non-adenokarsinom histologi

Tjueen (21) pasienter med tidligere ubehandlet og 12 pasienter med tidligere behandlet avansert ALK-positiv NSCLC med non-adenokarsinom histologi ble inkludert i henholdsvis randomisert fase 3-studie 1014 og 1007. Undergruppene i disse studiene var for små til å trekke pålitelige konklusjoner. Det er verdt å merke seg at ingen pasienter med SCC-histologi ble randomisert i krizotinib-armen i studie 1007 og ingen pasienter med SCC ble inkludert i studie 1014, fordi pemtreksed-basert regime ble brukt som komparator.

Informasjon er tilgjengelig for 45 pasienter med evaluerbar respons og med tidligere behandlet non-adenokarsinom NSCLC (inkludert 22 pasienter med SCC) i studie 1005. Delvis respons ble sett hos 20 av 45 pasienter med non-adenokarsinom NSCLC med ORR på 44 %, og 9 av 22 pasienter med SCC NSCLC med ORR på 41 %, som begge var mindre enn det som ble observert i studie 1005 (54 %) for alle pasientene.

Rebehandling med krizotinib

Det finnes ingen sikkerhets- og effektdata på rebehandling med krizotinib av pasienter som fikk krizotinib i tidligere behandlingslinjer.

Eldre

Av 171 ALK-positive NSCLC-pasienter som ble behandlet med krizotinib i randomisert fase 3-studie 1014, var 22 (13 %) 65 år eller eldre, og av 109 ALK-positive pasienter som ble behandlet med krizotinib som byttet fra kjemoterapi-armen, var 26 (24 %) 65 år eller eldre. Av 172 ALK-positive pasienter som ble behandlet med krizotinib i randomisert fase 3-studie 1007, var 27 (16 %) 65 år eller eldre. Av 154 og 1063 ALK-positive NSCLC-pasienter i de enkeltarmede studiene 1001 og 1005 var henholdsvis 22 (14 %) og 173 (16 %) 65 år eller eldre. Hos ALK-positive NSCLC-pasienter var hyppigheten av bivirkninger generelt lik for pasienter < 65 år og pasienter ≥ 65 år, med unntak av ødem og forstoppelse, som ble rapportert oftere (≥ 15 % forskjell) i studie 1014 blant pasienter ≥ 65 år som ble behandlet med krizotinib. Ingen av pasientene i krizotinib-armen til randomisert fase 3-studie 1007 og 1014, og i enkeltarmet studie 1005, var ≥ 85 år. Det var én ALK-positiv pasient > 85 år av 154 pasienter i enkeltarmet studie 1001 (se også pkt. 4.2 og 5.2). Av de 53 ROS1-positive NSCLC-pasientene i enkeltarmet studie 1001 var 15 (28 %) 65 år eller eldre. Det var ingen ROS1-positive pasienter > 85 år i studie 1001.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med XALKORI i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved NSCLC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av en oral enkeltdose gitt fastende, absorberes krizotinib med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon på 4 til 6 timer. Med dosering to ganger daglig ble steady-state oppnådd innen 15 dager. Absolutt biotilgjengelighet for krizotinib ble fastsatt til 43 % etter administrering av en oral enkeltdose på 250 mg.

Et fettriikt måltid reduserte AUC_{inf} og C_{max} for krizotinib med ca. 14 % når en enkeltdose på 250 mg ble gitt til friske frivillige. Krizotinib kan tas med eller uten mat (se pkt 4.2).

Distribusjon

Geometrisk gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_{ss}) for krizotinib var 1772 l etter intravenøs administrering av en dose på 50 mg. Dette indikerer utstrakt distribusjon fra plasma til vev.

Binding av krizotinib til humane plasmaproteiner *in vitro* er 91 % og er ikke avhengig av legemiddelkonsentrasjon. *In vitro*-studier tyder på at krizotinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Biotransformasjon

In vitro-studier viste at CYP3A4/5 er de viktigste enzymene involvert i metabolsk clearance av krizotinib. Den primære metabolske mekanismen hos mennesker er oksidasjon av piperidin-ringen til krizotinib-laktam og *O*-dealkylering, med påfølgende fase 2-konjugering av *O*-dealkylerte metabolitter.

In vitro-studier på humane levermikrosomer viste at krizotinib er en tidsavhengig hemmer av CYP2B6 og CYP3A (se pkt. 4.5). *In vitro*-studier indikerte at kliniske legemiddelinteraksjoner er usannsynlige som følge av krizotinibmediert hemming av metabolismen av legemidler som er substrater for CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

In vitro-studier viste at krizotinib er en svak hemmer av UGT1A1 og UGT2B7 (se pkt. 4.5). *In vitro*-studier indikerte likevel at kliniske legemiddelinteraksjoner er usannsynlige som følge av krizotinibmediert hemming av metabolismen til legemidler som er substrater for UGT1A4, UGT1A6 eller UGT1A9.

In vitro-studier på humane hepatocytter indikerte at kliniske legemiddelinteraksjoner er usannsynlige som følge av krizotinibmediert induksjon av metabolismen av legemidler som er substrater for CYP1A2.

Eliminasjon

Etter enkeltdoser av krizotinib hos pasienter, var den tilsynelatende terminale halveringstiden i plasma 42 timer.

Etter administrering av en radiomerket enkeltdose på 250 mg krizotinib til friske individer ble 63 % og 22 % av den administrerte dosen gjenfunnet i henholdsvis feces og urin. Uendret krizotinib utgjorde ca. 53 % og 2,3 % av den administrerte dosen i henholdsvis feces og urin.

Samtidig administrering med legemidler som er substrater for transportører

Krizotinib er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Krizotinib kan derfor potensielt øke plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som er substrater for P-gp (se pkt. 4.5).

Krizotinib er en hemmer av OCT1 og OCT2 *in vitro*. Krizotinib kan derfor potensielt øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som er substrater for OCT1 eller OCT2 (se pkt. 4.5).

I klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro* hemmet krizotinib ikke de humane hepatiske opptaks-transportørene organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 eller OATP1B3 eller de renale opptaks-transportørene organisk aniontransportør (OAT)1 eller OAT3. Kliniske legemiddelinteraksjoner inntreffer derfor trolig ikke som et resultat av krizotinibmediert hemming av hepatisk eller renalt opptak av legemidler som er substrater for disse transportørene.

Påvirkning på andre transportproteiner

Krizotinib er ikke en hemmer av BSEP *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Krizotinib metaboliseres i stor grad i leveren. Pasienter med lett (enten ASAT > ULN og totalbilirubin \leq ULN eller ASAT og totalbilirubin > ULN, men $\leq 1,5 \times$ ULN), moderat (ASAT og totalbilirubin $> 1,5 \times$ ULN og $\leq 3 \times$ ULN) eller alvorlig (ASAT og totalbilirubin $> 3 \times$ ULN) nedsatt leverfunksjon eller normal (ASAT og totalbilirubin \leq ULN) leverfunksjon, som var matchede kontroller for lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, ble inkludert i en åpen, ikke-randomisert klinisk studie (studie 1012) basert på klassifisering fra NCI.

Hos pasienter som fulgte en dosering på 250 mg krizotinib to ganger daglig, viste pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (N = 10) lignende systemisk krizotinibeksponering ved steady-state sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (N = 8), med geometriske gjennomsnittsverdier for området under kurven for plasmakonsentrasjonstid som daglig eksponering ved steady-state (AUC_{daily}) og C_{max} på hhv. 91,1 % og 91,2 %. Justering av startdose er ikke anbefalt for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Hos pasienter som fulgte en dosering på 200 mg krizotinib to ganger daglig, viste pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (N = 8) høyere systemisk krizotinibeksponering sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (N = 9) ved samme dosenivå, med geometriske gjennomsnittsverdier for AUC_{daily} og C_{max} på hhv. 150 % og 144 %. Den systemiske krizotinibeksponeringen hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ved en dose på 200 mg to ganger daglig, var imidlertid sammenlignbar med det som ble observert hos pasienter med normal leverfunksjon ved en dose på 250 mg to ganger daglig, med geometriske gjennomsnittsverdier for AUC_{daily} og C_{max} på hhv. 114 % og 109 %.

Parametrene for systemisk krizotinibeksponering, AUC_{daily} og C_{max} , hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (N = 6) som fikk en krizotinibdose på 250 mg én gang daglig, var på hhv. ca. 64,7 % og 72,6 % av verdiene fra pasienter med normal leverfunksjon som fikk en dose på 250 mg to ganger daglig.

En justering av krizotinibdosen anbefales ved administrering av krizotinib til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett nedsatt ($60 \leq Cl_{cr} < 90$ ml/min) og moderat nedsatt ($30 \leq Cl_{cr} < 60$ ml/min) nyrefunksjon ble inkludert i to enkeltarmede studier 1001 og 1005. Effekten på nyrefunksjon målt ved Cl_{cr} -utgangsnivå ved observert gjennomsnittlig steady-state krizotinibkonsentrasjon ($C_{through, ss}$) ble vurdert. I studie 1001 var det justerte geometriske gjennomsnittet av $C_{through, ss}$ i plasma hos pasienter med lett (N = 35) og moderat (N = 8) nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 5,1 % og 11 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. I studie 1005 var det justerte geometriske gjennomsnittet av $C_{through, ss}$ for krizotinib i gruppene med lett (N = 191) og moderat (N = 65) nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 9,1 % og 15 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Den farmakokinetiske populasjonsanalysen der data fra studie 1001, 1005 og 1007 ble brukt, indikerte i tillegg at Cl_{cr} ikke hadde en klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til krizotinib. Siden økningen i krizotinibeksponeringen er liten (5 %–15 %), anbefales det ikke å justere startdosen for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Etter en enkeltdose på 250 mg til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) som ikke trenger peritoneal dialyse eller hemodialyse, økte krizotinib AUC_{inf} og C_{max} med henholdsvis 79 % og 34 % sammenlignet med normal nyrefunksjon. Det anbefales å justere krizotinibdosen ved administrasjon til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trenger peritoneal dialyse eller hemodialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Alder

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen av data fra studie 1001, 1005 og 1007 har alder ingen innvirkning på farmakokinetikken til krizotinib (se pkt. 4.2 og 5.1).

Kroppsvekt og kjønn

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen av data fra studie 1001, 1005 og 1007 hadde kroppsvekt eller kjønn ingen klinisk signifikant innvirkning på farmakokinetikken til krizotinib.

Etnisitet

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen av data fra studie 1001, 1005 og 1007 var antatt areal under kurven for plasmakonsentrasjon mot tid ved steady-state (AUC_{ss}) (95 % KI) 23 %–37 % høyere hos asiatiske pasienter (N = 523) enn hos ikke-asiatiske pasienter (N = 691).

I studier hos pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC (N = 1669) ble følgende bivirkninger rapportert med en absolutt forskjell på ≥ 10 % hos asiatiske pasienter (N = 753) sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter (N = 916): forhøyede aminotransferaser, nedsatt appetitt, nøytropeni og leukopeni. Ingen bivirkninger ble rapportert med en absolutt forskjell på ≥ 15 %.

Eldre

Det foreligger begrensede data for denne undergruppen av pasienter (se pkt. 4.2 og 5.1). Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen av data fra studie 1001, 1005 og 1007 har alder ingen innvirkning på farmakokinetikken til krizotinib.

Kardiologisk elektrofysiologi

Potensialet for forlengelse av QT-intervallet til krizotinib ble vurdert hos pasienter med enten ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC som fikk 250 mg krizotinib to ganger daglig. Seriemålinger av EKG i triplikater ble samlet etter en enkeltdose og ved steady-state for å vurdere effekten av krizotinib på QT-intervaller. Ved automatisert maskinlest EKG-vurdering hadde 34 av 1619 pasienter (2,1 %) med minst én EKG-vurdering etter utgangsnivået $QTcF \geq 500$ msek, og 79 av 1585 pasienter (5,0 %) med en EKG-vurdering ved utgangsnivået og minst én EKG-vurdering etter utgangsnivået hadde en økning fra utgangsverdien $QTcF \geq 60$ msek (se pkt. 4.4).

En EKG-delstudie som anvendte blindede manuelle EKG-målinger ble utført hos 52 ALK-positive NSCLC-pasienter som fikk 250 mg krizotinib to ganger daglig. 11 (21 %) pasienter hadde en økning i $QTcF$ -verdi fra utgangsnivået på ≥ 30 til < 60 msek og 1 (2 %) pasient hadde en økning i $QTcF$ -verdi fra utgangsnivået på ≥ 60 msek. Ingen pasienter hadde en maksimal $QTcF \geq 480$ msek. Den sentrale tendensanalysen indikerte at alle øvre grenser for 90 % KI for minste kvadraters gjennomsnittlig $QTcF$ -endring fra utgangsnivået på alle tidspunkter for syklus 2 dag 1 var < 20 msek. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse antydte en sammenheng mellom plasmakonsentrasjonen av krizotinib og QTc . I tillegg ble redusert hjerterytme vist å være forbundet med økende plasmakonsentrasjon av krizotinib (se pkt. 4.4), med en maksimal gjennomsnittlig reduksjon på 17,8 slag per minutt etter 8 timer i syklus 2 dag 1.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstudier med varighet inntil 3 måneder, med gjentatt dosering hos rotter og hund, var effekten i de primære målorganene relatert til følgende system: gastrointestinale (brekninger, avføringsendringer, forstoppelse), hematopoietiske (hypocellularitet i benmarg), kardiovaskulære (blandet ionekanalblokker, redusert hjerterytme og blodtrykk, økte LVEDP-, QRS- og PR-intervaller, og redusert myokardkontraktilitet), eller reproduktive (degenerasjon av pachytene spermatocytter i testikler, nekrose i enkeltceller i ovariefollikler). Nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL) for disse funnene var enten subterapeutiske eller inntil 2,6 ganger human klinisk eksponering, basert på AUC. Andre funn inkluderte effekt på lever (økte leveraminotransferaser) og netthinnefunksjon, og et potensial for fosfolipidose i flere organer, uten samsvarende toksisiteter.

Krizotinib var ikke mutagent *in vitro* i bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames assay). Krizotinib var aneugent i en *in vitro* mikronukleusanalyse i ovarieceller fra kinesisk hamster, og i en *in vitro* kromosomavviksanalyse på humane lymfocytter. Små økninger i strukturelle kromosomavvik ved cytotoxiske konsentrasjoner ble sett i humane lymfocytter. NOAEL for aneugenisitet var omtrent 1,8 ganger den humane kliniske eksponering, basert på AUC.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med krizotinib.

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier med krizotinib for å vurdere effekten på fertilitet; krizotinib vurderes likevel til å ha potensiale for å svekke reproduksjonsevnen og fertiliteten hos mennesker, basert på funn i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos rotter. Funn i reproduksjonssystemet hos hannedyr inkluderte degenerasjon av pachytene spermatocytter i testikler hos rotter som fikk ≥ 50 mg/kg/dag i 28 dager (ca. 1,1 ganger human klinisk eksponering, basert på AUC). Funn i reproduksjonssystemet hos hunndyr inkluderte nekrose i enkeltceller i ovariefollikler hos en rotte som fikk 500 mg/kg/dag i 3 dager.

Krizotinib har ikke vist teratogene effekter i drektige rotter eller kaniner. Post-implantasjonstap hos rotter økte ved doser ≥ 50 mg/kg/dag (ca. 0,4 ganger AUC ved anbefalt human dose), og redusert fostervekt ble ansett som skadelige effekter hos rotte og kanin ved henholdsvis 200 og 60 mg/kg/dag (ca. 1,2 ganger human klinisk eksponering, basert på AUC).

Redusert bendannelse i lange ben i vekst ble sett hos umodne rotter ved 150 mg/kg/dag med dosering én gang daglig i 28 dager (ca. 3,3 ganger human klinisk eksponering, basert på AUC). Andre toksisiteter av potensiell betydning ved bruk hos pediatriske pasienter er ikke vurdert hos ungdyr.

Resultatene av en *in vitro* fototoksisitetsstudie viste at krizotinib kan ha fototoksisk potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Silika, kolloidal vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakk
Propylenglykol
Kaliumhydroksid
Sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

XALKORI 200 mg harde kapsler

HDPE-bokser med kork i polypropylen, boksen inneholder 60 harde kapsler.

PVC/folie blisterbrett som hvert inneholder 10 harde kapsler.

Hver kartong inneholder 60 harde kapsler.

XALKORI 250 mg harde kapsler

HDPE-bokser med kork i polypropylen, boksen inneholder 60 harde kapsler.

PVC/folie blisterbrett som hvert inneholder 10 harde kapsler.

Hver kartong inneholder 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

XALKORI 200 mg harde kapsler

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg harde kapsler

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. oktober 2012

Dato for siste fornyelse: 29. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGS-
TILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal komme til enighet med nasjonale myndigheter om innhold og format av opplæringsmaterialet. Den endelige ordlyd som brukes i opplæringsmaterialet skal være i samsvar med den godkjente preparatomtalen.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at helsepersonell som forventes å bruke og/eller forskrive XALKORI får tilgang på opplæringspakken før og etter lansering.

Opplæringspakken skal inneholde følgende:

1. Preparatomtale og pakningsvedlegg.
2. Pasientbrosjyre, inklusiv et pasientkort (tekst bestemmes av CHMP).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FOR BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

XALKORI 200 mg harde kapsler
krizotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg krizotinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/793/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XALKORI 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

XALKORI 200 mg harde kapsler
krizotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg krizotinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/793/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XALKORI 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

XALKORI 200 mg harde kapsler
krizotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FOR BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

XALKORI 250 mg harde kapsler
krizotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 250 mg krizotinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/793/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

XALKORI 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

XALKORI 250 mg harde kapsler
krizotinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 250 mg krizotinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/793/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

XALKORI 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

XALKORI 250 mg harde kapsler
krizotinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

XALKORI 200 mg harde kapsler

XALKORI 250 mg harde kapsler

krizotinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva XALKORI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker XALKORI
3. Hvordan du bruker XALKORI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer XALKORI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva XALKORI er og hva det brukes mot

XALKORI er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet krizotinib. Det brukes til behandling av voksne med en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft, der sykdommen skyldes en spesiell endring eller defekt i enten et gen som kalles anaplastisk lymfomkinase (ALK) eller et gen som kalles ROS1.

XALKORI kan bli gitt til deg som første behandling, dersom sykdommen din er i et langt kommet stadium av lungekreft.

XALKORI kan bli gitt til deg dersom sykdommen din er i et langt kommet stadium og tidligere behandling ikke har hjulpet til å stoppe sykdommen.

XALKORI kan forsinke eller stanse spredningen av lungekreft. Det kan også hjelpe til med å redusere svulster.

Snakk med legen din dersom du har spørsmål om hvordan XALKORI virker eller hvorfor du har blitt forskrevet legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker XALKORI

Bruk ikke XALKORI

- dersom du er allergisk overfor krizotinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker XALKORI dersom:

- du har moderat eller alvorlig leversykdom
- du tidligere har hatt andre lungeproblemer. Enkelte lungeproblemer kan forverres under behandling med XALKORI, fordi XALKORI kan forårsake lungebetennelse under behandling.

Symptomene kan likne de som du får ved lungekreft. Si fra til legen med én gang dersom du får nye eller forverrede symptomer, inkludert pusteproblemer, kortpustethet eller hoste (med eller uten slim) eller feber

- du etter å ha tatt et elektrokardiogram (EKG) har blitt fortalt at du har en unormal hjerterytme, kjent som forlenget QT-intervall
- du har nedsatt hjerterytme
- du tidligere har hatt mage- eller tarmproblemer som hull (perforasjon), eller dersom du har tilstander som forårsaker betennelse i bukhulen (divertikulitt), eller dersom du har spredning av kreft i bukhulen (metastaser)
- du har synsforstyrrelser (ser lysglimt, får uklart syn eller dobbeltsyn)
- du har alvorlig nyresykdom
- du blir behandlet med noen av de andre legemidlene som er listet opp under punktet '**Andre legemidler og XALKORI**'

Kontakt lege med en gang etter å ha brukt XALKORI:

- dersom du opplever kraftige mage- eller buksmerter, feber, frysninger, kortpustethet, hjertebank, delvis eller fullstendig synstap (på ett eller begge øyne) eller endringer i avføringsmønster

Mesteparten av den tilgjengelige informasjonen er fra pasienter med en spesiell histologytype (vevstype) av ALK-positiv NSCLC (adenokarsinom), og det er lite informasjon tilgjengelig for andre histologytyper.

Barn og ungdom

Det anbefales ikke å bruke dette legemidlet til behandling av barn og ungdom. Bruksområdet gjelder ikke for barn og ungdom.

Andre legemidler og XALKORI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Følgende legemidler kan særlig øke risikoen for bivirkninger av XALKORI:

- Klaritromycin, telitromycin, erytromycin; antibiotika til behandling av bakterieinfeksjoner
- Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; brukes til behandling av soppinfeksjoner
- Atazanavir, ritonavir, kobicistat; brukes til behandling av HIV-infeksjoner/AIDS

Følgende legemidler kan redusere virkningen av XALKORI:

- Fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital; legemidler mot epilepsi som brukes for å stanse anfall
- Rifabutin, rifampicin; brukes til behandling av tuberkulose
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*); et naturlegemiddel som brukes til behandling av depresjon

XALKORI kan øke bivirkninger som forekommer med følgende legemidler:

- Alfentanil og andre korttidsvirkende opiater som fentanyl (smertestillende midler som brukes ved operasjoner)
- Kinidin, digoksin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem; brukes til behandling av hjerteproblemer
- Legemidler mot høyt blodtrykk kalt betablokkere, som atenolol, propranolol, labetalol.
- Pimozid; brukes til behandling av psykiske lidelser
- Metformin; brukes til behandling av diabetes
- Prokainamid; brukes til behandling av kardial arytmi
- Cisaprid; brukes til behandling av mageproblemer
- Ciklosporin, sirolimus og takrolimus; brukes av pasienter som har fått transplantasjoner
- Ergotalkaloider, for eksempel ergotamin, dihydroergotamin; brukes til behandling av migrene

- Dabigatran; blodfortynnende middel som brukes for å forsinke blodlevringen
- Kolkisin; brukes til behandling av gikt
- Pravastatin; kolesterolsenkende middel
- Klonidin, guanfacin; brukes til behandling av høyt blodtrykk
- Meflokin; brukes for å forebygge malaria
- Pilocarpin; brukes for å behandle glaukom (grønn stær, en alvorlig øyesykdom)
- Antikolinesteraser; brukes for gjenvinning av muskelfunksjon
- Antipsykotika; brukes til behandling av psykiske lidelser
- Moksifloksacin; brukes til behandling av bakterieinfeksjoner
- Metadon; brukes for å behandle smerte og for behandling av opioidavhengighet
- Bupropion, brukes til behandling av depresjon og ved røykeslutt
- Efavirenz, raltegravir; brukes til behandling av HIV-infeksjon
- Irinotecan; cellegift som brukes ved behandling av kreft i tykktarmen og endetarmen
- Morfin; brukes til behandling av akutte smerter og kreft smerter
- Nalokson; brukes til behandling av opioidavhengighet

Disse legemidlene *bør unngås* under behandling med XALKORI.

Orale prevensjonsmidler

Dersom du tar XALKORI sammen med orale prevensjonsmidler (som tas gjennom munnen), kan det føre til at prevensjonsmidlet blir mindre pålitelig.

Inntak av XALKORI sammen med mat og drikke

XALKORI kan tas med eller uten mat. Du bør imidlertid unngå å drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt mens du behandles med XALKORI, da det kan føre til en endring av mengden XALKORI i kroppen din.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemidlet kan skade barnet. Kvinner bør unngå å bli gravide, og menn bør heller ikke unnfange barn under behandling med XALKORI. Dersom det er en mulighet for at personen som tar dette legemidlet kan bli gravid eller unnfange barn, må de bruke tilstrekkelig prevensjon under behandling, og i minst 90 dager etter at de har avsluttet behandlingen. Orale prevensjonsmidler (som tas gjennom munnen) kan bli mindre pålitelige under bruk av XALKORI.

Du skal ikke amme mens du behandles med XALKORI. XALKORI kan skade barn som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør være spesielt forsiktig med bilkjøring og bruk av maskiner, da pasienter som bruker XALKORI kan oppleve synsforstyrrelser, svimmelhet og kronisk tretthet.

XALKORI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 200 mg eller 250 mg kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker XALKORI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen er én 250 mg kapsel to ganger daglig (total dose 500 mg), tatt oralt (gjennom munnen)
- Ta én kapsel om morgenen, og én om kvelden

- Ta kapslene ved omtrent samme tid hver dag
- Du kan ta kapslene med eller uten mat, men unngå alltid grapefrukt
- Svelg kapslene hele. Kapslene skal ikke knuses, oppløses eller åpnes

Hvis det er nødvendig kan legen bestemme at dosen skal reduseres til 200 mg som tas to ganger daglig (total dose 400 mg). Dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig, kan legen redusere dosen til 250 mg som tas én gang daglig. Legen kan bestemme at du skal slutte helt med behandlingen hvis du ikke tåler å ta 250 mg Xalkori én gang daglig.

Dersom du tar for mye av XALKORI

Dersom du ved et uhell tar for mange kapsler, må du kontakte lege eller apotek med en gang. Det er mulig du trenger medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta XALKORI

Hva du skal gjøre dersom du glemmer å ta en kapsel avhenger av hvor lenge det er til du skal ta neste dose.

- Dersom neste dose skal tas om **6 timer eller mer**, skal du ta den glemte kapselen så snart du kommer på det. Ta deretter den neste kapselen til vanlig tid
- Dersom neste dose skal tas om **mindre enn 6 timer**, skal du hoppe over den glemte kapselen. Ta den neste kapselen til vanlig tid

Si fra til legen neste gang du er der at du har glemt å ta en dose.

Du skal ikke ta dobbel dose (to kapsler samtidig) som erstatning for en glemte kapsel.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt en dose XALKORI, må du ikke ta en ekstra dose, bare ta den neste dosen til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med XALKORI

Det er viktig å fortsette å ta XALKORI hver dag, så lenge legen har forskrevet det til deg. Dersom du ikke er i stand til å ta legemidlet slik legen har sagt, eller du føler at du ikke trenger det lenger, skal du kontakte legen med én gang.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige. Du må kontakte legen din med én gang dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger (se også punkt 2 'Hva du må vite før du bruker XALKORI'):

- **Leversvikt**
Si fra til legen med én gang dersom du føler deg mer trett enn vanlig, hvis huden eller det hvite i øynene blir gulfarget eller urinen blir mørk/brun (tefarget), dersom du blir kvalm, kaster opp eller får nedsatt appetitt, dersom du får smerter i høyre side av magen, får kløe eller får flere blåmerker enn vanlig. Legen kan ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen din, og dersom resultatene er unormale kan legen bestemme at dosen av XALKORI skal reduseres, eller at behandlingen skal stoppes.
- **Lungebetennelse**
Si fra til legen med én gang dersom du får pusteproblemer, spesielt i sammenheng med hoste

eller feber.

- **Reduksjon i antall hvite blodceller (inkludert nøytrofile)**
Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever feber eller infeksjon. Legen kan ta blodprøver og dersom resultatene er unormale kan legen velge å redusere dosen av XALKORI.
- **Svimmelhet, besvimelse eller ubehag i brystet**
Si fra til legen med én gang dersom du får slike symptomer. Det kan være tegn på endringer i hjertets elektriske aktivitet (sett på elektrokardiogram) eller unormal hjerterytme. Legen kan ta et elektrokardiogram for å sikre at du ikke får hjerteproblemer under behandling med XALKORI.
- **Delvis eller fullstendig synstap på ett eller begge øyne**
Si fra til legen med én gang dersom du opplever synstap eller synsendringer, f.eks. at du har problemer med å se på det ene øyet eller begge øynene. Legen kan avslutte behandlingen med XALKORI og henvise deg til øyelege.

Andre bivirkninger av XALKORI kan omfatte:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- synsforstyrrelser (dersom du ser lysglimt, får uklart syn eller dobbeltsyn; dette kan ofte oppstå like etter at du har startet behandling med XALKORI)
- mageproblemer, inkludert oppkast, diaré, kvalme
- ødem (væskeansamling i kroppen, som gir hevelser i hender og føtter)
- forstoppelse
- unormale leververdier i blodprøver
- nedsatt appetitt
- kronisk tretthet
- svimmelhet
- nevropati (nummenhet eller stikking/prikking i ledd, armer eller ben)
- endret smakssans
- magesmerter
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- utslett
- nedsatt hjerterytme

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere):

- fordøyelsesproblemer
- økt nivå av kreatinin i blodet (dette kan være tegn på at nyrene ikke fungerer som de skal)
- forhøyede verdier av enzymet alkalisk fosfatase i blodet (tegn på feilfunksjon eller skade i organ, særlig lever, bukspyttkjertel, skjelett, skjoldbruskkjertel eller galleblære)
- hypofosfateremi (lave nivåer av fosfat i blodet, som kan forårsake forvirring eller muskelsvakhet)
- væskefylte blærer i nyrene (nyrecyster)
- besvimelse
- betennelse i spiserøret (øsofagus)
- reduserte nivåer av testosteron, et mannlig kjønnshormon
- hjertesvikt

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere)

- hull (perforasjon) i mage eller tarm

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer XALKORI

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen eller blisterbrettet etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Bruk ikke pakninger som er skadet eller viser tegn til å ha vært åpnet av andre.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av XALKORI

- Virkestoffet i XALKORI er krizotinib.
XALKORI 200 mg: Hver kapsel inneholder 200 mg krizotinib.
XALKORI 250 mg: Hver kapsel inneholder 250 mg krizotinib.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: Kolloidal vannfri silika, mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kalsiumhydrogenfosfat, natriumstivelsesglykolat (type A) og magnesiumstearat.
Kapselskall: Gelatin, titandioksid (E171) og rødt jernoksid (E172).
Trykkfarge: Skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og sort jernoksid (E172).

Hvordan XALKORI ser ut og innholdet i pakningen

XALKORI 200 mg er harde gelatinkapsler med rosa toppstykke og hvitt hovedstykke, påtrykket ’Pfizer’ på toppstykket og ’CRZ 200’ på hovedstykket, med svart trykkfarge.

XALKORI 250 mg er harde gelatinkapsler med rosa toppstykke og hovedstykke, påtrykket ’Pfizer’ på toppstykket og ’CRZ 250’ på hovedstykket, med svart trykkfarge.

Legemidlet finnes som blisterpakninger med 60 harde kapsler og i plastbokser med 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/ België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Tel.: + 359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel.: + 420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: + 372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 356 21344610

Nederland

Pfizer BV

Tel: + 31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: + 47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.:+ 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.