

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

XALKORI 200 mg tvrde kapsule
XALKORI 250 mg tvrde kapsule

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje
XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje
XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

XALKORI 200 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg krizotiniba.

XALKORI 250 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg krizotiniba.

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 20 mg krizotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula za otvaranje sadrži 6 mg saharoze.

XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 50 mg krizotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula za otvaranje sadrži 14 mg saharoze.

XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 150 mg krizotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula za otvaranje sadrži 43 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

XALKORI 200 mg tvrde kapsule

Bijele neprozirne i ružičaste neprozirne tvrde kapsule, s otisnutom oznakom "Pfizer" na kapici i "CRZ 200" na tijelu.

XALKORI 250 mg tvrde kapsule

Ružičaste neprozirne tvrde kapsule, s otisnutom oznakom "Pfizer" na kapici i "CRZ 250" na tijelu.

Granule u kapsuli za otvaranje

Granule su bijele do gotovo bijele i nalaze se u neprozirnoj tvrdoj kapsuli.

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje

Svjetloplava kapica kapsule s oznakom „Pfizer“ otisnutom crnom tintom i bijelim tijelom kapsule s oznakom „CRZ 20“ otisnutom crnom tintom.

XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje

Siva kapica kapsule s oznakom „Pfizer“ otisnutom crnom tintom i svjetlosivim tijelom s oznakom „CRZ 50“ otisnutom crnom tintom.

XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje

Svjetloplava kapica kapsule s oznakom „Pfizer“ otisnutom crnom tintom i svjetloplavim tijelom s oznakom „CRZ 150“ otisnutom crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

XALKORI je kao monoterapija indiciran za:

- prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK)
- liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)
- liječenje odraslih s ROS1-pozitivnim uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (NSCLC)
- liječenje pedijatrijskih bolesnika (u dobi od ≥ 1 do < 18 godina) sa sistemskim ALK-pozitivnim anaplastičnim limfomom velikih stanica (engl. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL) koji je refraktoran ili u relapsu
- liječenje pedijatrijskih bolesnika (u dobi od ≥ 1 do < 18 godina) s rekurentnim ili refraktornim ALK-pozitivnim neoperabilnim inflamatornim miofibroblastičnim tumorom (IMT).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom XALKORI mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Testiranje na ALK i ROS1

Pri odabiru bolesnika za liječenje lijekom XALKORI neophodno je provesti testiranje za ALK ili ROS1 pomoću preciznog i validiranog testa (vidjeti dio 5.1 za podatke o testovima koji su korišteni u kliničkim ispitivanjima).

Prije početka liječenja krizotinibom mora se utvrditi ALK-pozitivni status NSCLC-a, ROS1-pozitivni status NSCLC-a, ALK-pozitivni status ALCL-a ili ALK-pozitivni status IMT-a. Testiranje se mora provoditi u laboratoriju koji je dokazano stručan u primjeni odabrane tehnologije ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Odrasli bolesnici s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om

Preporučena doza krizotiniba je 250 mg dvaput na dan (ukupno 500 mg na dan), a uzima se kontinuirano.

Pedijatrijski bolesnici s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om

Preporučeni početni raspored doziranja krizotiniba za pedijatrijske bolesnike temelji se na tjelesnoj površini (engl. *body surface area*, BSA). Preporučeno doziranje krizotiniba za pedijatrijske bolesnike s ALCL-om ili IMT-om je 280 mg/m² dvaput na dan peroralno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $\geq 1,34$ m² navedeno je u Tablici 1. Ako je to potrebno, željena doza se može postići kombiniranjem različitih jačina kapsula krizotiniba.

Tablica 1. Pedijatrijski bolesnici s BSA-om $\geq 1,34$ m²: Preporučeno početno doziranje kapsula krizotiniba*

Tjelesna površina**	Doza (dvaput na dan)	Ukupna dnevna doza
1,34 – 1,51 m ²	400 mg (2×200 mg kapsula)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1×200 mg kapsula + 1×250 mg kapsula)	900 mg
$\geq 1,70$ m ²	500 mg (2×250 mg kapsula)	1000 mg

* Odnosi se na XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg.

** Za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $< 1,34$ m² vidjeti Tablicu 2.

Za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $< 1,34$ m² potrebno je koristiti lijek XALKORI u formulaciji granula u kapsulama za otvaranje. Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $< 1,34$ m² navedeno je u Tablici 2.

Granule se nalaze u kapsulama s 3 jačine doze: 20 mg, 50 mg i 150 mg krizotiniba. Ako je to potrebno, željena doza se može postići kombiniranjem različitih jačina krizotinib granula u kapsulama za otvaranje. Nije potrebno više od 4 kapsule za pojedinačnu dozu (vidjeti Tablicu 2).

Table 2. Pedijatrijski bolesnici s BSA-om od 0,38 m² do 1,33 m²: Preporučeno početno doziranje granula krizotiniba*

Tjelesna površina (BSA)**	Doza (dvaput na dan)	Ukupna dnevna doza
Od 0,38 do 0,46 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
Od 0,47 do 0,51 m ²	140 mg (2 × 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
Od 0,52 do 0,61 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
Od 0,62 do 0,80 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg
Od 0,81 do 0,97 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
Od 0,98 do 1,16 m ²	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
Od 1,17 do 1,33 m ²	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* Odnosi se na krizotinib granule u kapsulama za otvaranje od 20 mg, 50 mg i 150 mg.

** Preporučeno doziranje za bolesnike s BSA-om manjim od 0,38 m² nije ustanovljeno. Za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $\geq 1,34$ m² vidjeti Tablicu 1.

Primjena krizotiniba u pedijatrijskih bolesnika mora biti pod nadzorom odraslih osoba.

Prilagodbe doze

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka za pojedinog bolesnika, može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu lijeka.

Odrasli bolesnici s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om

U 1722 odraslih bolesnika liječenih krizotinibom s ALK-ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om u kliničkim ispitivanjima, najčešće nuspojave ($\geq 3\%$) povezane s prekidom terapije su bile neutropenija, povišene transaminaze, povraćanje i mučnina. Najčešće nuspojave ($\geq 3\%$) povezane sa smanjenjem doze bile su povišenje transaminaza i neutropenija. Ako je u bolesnika liječenih krizotinibom od 250 mg primijenjenim peroralno dvaput na dan potrebno smanjiti dozu, tada dozu krizotiniba treba smanjivati kako slijedi:

- prvo smanjenje doze: XALKORI 200 mg, primijenjen peroralno dvaput na dan
- drugo smanjenje doze: XALKORI 250 mg, primijenjen peroralno jedanput na dan
- ako bolesnik ne podnosi XALKORI 250 mg primijenjen peroralno jedanput na dan, trajno obustaviti primjenu.

Smjernice za smanjenje doze u slučaju hematološke i nehematološke toksičnosti navedene su u Tablicama 3 i 4. U bolesnika liječenih dozama krizotiniba nižim od 250 mg dvaput na dan, potrebno je slijediti smjernice za smanjenje doze navedene u Tablicama 3 i 4.

Tablica 3: Odrasli bolesnici: Prilagodba doze lijeka XALKORI - hematološka toksičnost^{a,b}

Stupanj težine prema CTCAE ^c	Liječenje lijekom XALKORI
Stupanj 3	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2 , a zatim nastaviti u istoj dozi.
Stupanj 4	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2 , a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi ^{d,e} .

^a. Isključujući limfopeniju (osim ako nije povezana s kliničkim događajima, npr. oportunističke infekcije).

^b. Za bolesnike u kojih se razvije neutropenija ili leukopenija, vidjeti i dijelove 4.4 i 4.8.

^c. Opći terminološki kriteriji za nuspojave američkog Nacionalnog instituta za rak.

^d. U slučaju ponovne pojave toksičnosti treba prekinuti primjenu lijeka dok ne dođe do poboljšanja do stupnja ≤ 2 , a zatim nastaviti u dozi od 250 mg jedanput na dan. Primjena lijeka XALKORI mora se trajno obustaviti u slučaju ponovne pojave toksičnosti stupnja 4.

^e. U bolesnika liječenih dozom od 250 mg jedanput na dan ili onih kojima je doza smanjena na 250 mg jedanput na dan, obustaviti primjenu tijekom procjene.

Tablica 4: Odrasli bolesnici: Prilagodba doze lijeka XALKORI - nehematološka toksičnost

Stupanj težine prema CTCAE ^a	Liječenje lijekom XALKORI
Porast vrijednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ili aspartat-aminotransferaze (AST) stupnja 3 ili 4, uz vrijednosti ukupnog bilirubina stupnja ≤ 1 .	Privremeno prekinuti do sniženja vrijednosti na stupanj ≤ 1 ili do početnih vrijednosti, a zatim nastaviti u dozi od 250 mg jedanput na dan i povećati do 200 mg dvaput na dan ako se klinički podnosi ^{b,c} .
Porast vrijednosti ALT-a ili AST-a stupnja 2, 3 ili 4, uz istodobni porast vrijednosti ukupnog bilirubina stupnja 2, 3 ili 4 (bez kolestaze ili hemolize).	Trajno obustaviti.
Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis bilo kojeg stupnja	Privremeno prekinuti u slučaju sumnje na IBP/pneumonitis, a trajno obustaviti ako se dokaže IBP/pneumonitis povezan s liječenjem ^d .
Produljenje QTc-intervala stupnja 3	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 1 , provjeriti i, ako je potrebno, korigirati elektrolite, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi ^{b,c} .
Produljenje QTc-intervala stupnja 4	Trajno obustaviti.
Bradikardija stupnja 2, 3 ^{d,e} Simptomatska, može biti teška i medicinski značajna, indicirana je medicinska intervencija.	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 1 ili do otkucaja srca 60 ili više. Ocijenite druge istodobno davane lijekove za koje se zna da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzivne lijekove. Ako utvrdite i obustavite istodobno davan lijek koji doprinosi bradikardiji, ili mu prilagodite dozu, nastavite s prethodnom dozom do poboljšanja na stupanj ≤ 1 ili do otkucaja srca 60 ili više. Ako ne utvrdite, ili ne obustavite istodobno davan lijek koji doprinosi bradikardiji, ili ako mu ne promijenite dozu, nastavite sa smanjenom dozom ^e do poboljšanja na stupanj ≤ 1 ili do 60 ili više otkucaja srca.
Bradikardija stupnja 4 ^{d,e,f} Posljedice opasne po život, indicirana je hitna medicinska intervencija.	Trajno obustavite ako ne utvrdite istodobno davan lijek koji doprinosi bradikardiji. Ako utvrdite i obustavite istodobno davan lijek koji doprinosi bradikardiji, ili mu prilagodite dozu, nastavite u dozi od 250 mg jednom na dan ^e do poboljšanja na stupanj ≤ 1 ili do 60 ili više otkucaja srca, uz česte kontrole.
Okularni poremećaj stupnja 4 (gubitak vida)	Prekinite tijekom procjene teškog gubitka vida.

^a. Opći terminološki kriteriji za nuspojave američkog Nacionalnog instituta za rak.

^b. Primjena lijeka XALKORI mora se trajno obustaviti u slučaju ponovne pojave toksičnosti stupnja ≥ 3 .
Pogledajte dijelove 4.4 i 4.8.

^c. U bolesnika liječenih dozom od 250 mg jedanput na dan ili onih kojima je doza smanjena na 250 mg jedanput na dan, obustaviti primjenu tijekom procjene.

^d. Pogledajte dijelove 4.4 i 4.8.

^e. Brzina otkucaja srca manja od 60 otkucaja u minuti.

^f. Trajno obustaviti zbog mogućnosti ponovne pojave.

Pedijatrijski bolesnici s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om

Ako je potrebno smanjiti dozu pedijatrijskim bolesnicima liječenim preporučenom početnom dozom, onda je potrebno smanjiti dozu lijeka XALKORI za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $\geq 1,34 \text{ m}^2$, kako je prikazano u Tablici 5.

Tablica 5. Pedijatrijski bolesnici s tjelesnom površinom (BSA) $\geq 1,34 \text{ m}^2$: Preporučena smanjenja doze za XALKORI kapsule*

Tjelesna površina (BSA)**	Prvo smanjenje doze		Drugo smanjenje doze***	
	Doza (dvaput na dan*)	Ukupna dnevna doza	Doza (dvaput na dan*)	Ukupna dnevna doza
1,34 – 1,69 m ²	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
$\geq 1,70 \text{ m}^2$	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

* Odnosi se na XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg.

** Za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $< 1,34 \text{ m}^2$ vidjeti Tablicu 6.

*** Potrebno je trajno obustaviti primjenu u bolesnika koji ne mogu podnijeti krizotinib ni nakon 2 smanjenja doze.

Ako je potrebno smanjenje doze za pedijatrijske bolesnike liječene preporučenom početnom dozom, dozu lijeka XALKORI za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $< 1,34 \text{ m}^2$ treba smanjiti kako je navedeno u Tablici 6.

Tablica 6. Pedijatrijski bolesnici s tjelesnom površinom (BSA) od 0,38 m² do 1,33 m²: Preporučena smanjenja doze za XALKORI granule*

Tjelesna površina (BSA)**	Prvo smanjenje doze		Drugo smanjenje doze***	
	Doza (dvaput na dan)	Ukupna dnevna doza	Doza (dvaput na dan)	Ukupna dnevna doza
Od 0,38 do 0,46 m ²	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg	70 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg)	140 mg
Od 0,47 do 0,51 m ²	100 mg (2 × 50 mg)	200 mg	80 mg (4 × 20 mg)	160 mg
Od 0,52 do 0,61 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg
Od 0,62 do 0,80 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
Od 0,81 do 0,97 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
Od 0,98 do 1,16 m ²	220 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	440 mg	170 mg (1 × 20 mg + 1 × 150 mg)	340 mg
Od 1,17 do 1,33 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg

* Odnosi se na krizotinib granule u kapsulama za otvaranje od 20 mg, 50 mg i 150 mg.

** Za pedijatrijske bolesnike s BSA-om $\geq 1,34 \text{ m}^2$ vidjeti Tablicu 5.

*** Potrebno je trajno prekinuti primjenu u bolesnika koji ne podnose krizotinib nakon 2 smanjenja doze.

Preporučene izmjene doze zbog hematoloških i nehematoloških nuspojava za pedijatrijske bolesnike s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om prikazane su u Tablici 7 odnosno Tablici 8.

Tablica 7. Pedijatrijski bolesnici: Promjena doziranja lijeka XALKORI zbog hematoloških nuspojava

Stupanj prema CTCAE ^a	Doziranje lijeka XALKORI
Apsolutni broj neutrofila (ABN)	
Smanjenje broja neutrofila stupnja 4	Prva pojava: Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Druga pojava: Potrebno je trajno obustaviti primjenu kod ponovne pojave koja je komplicirana pojavom febrilne neutropenije ili infekcije. Kod neutropenije stupnja 4 bez komplikacija potrebno je ili trajno obustaviti primjenu ili je privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. ^b
Broj trombocita	
Smanjenje broja trombocita stupnja 3 (s istodobnim krvarenjem)	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2, a zatim nastaviti u istoj dozi.
Smanjenje broja trombocita stupnja 4	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Potrebno je trajno obustaviti primjenu kod ponovne pojave.
Anemija	
stupnja 3	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2, a zatim nastaviti u istoj dozi.
stupnja 4	Privremeno prekinuti do poboljšanja na stupanj ≤ 2, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Potrebno je trajno obustaviti primjenu kod ponovne pojave.

a. Stupanj je temeljen na Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI), verzija 4.0.

b. Potrebno je trajno obustaviti primjenu u bolesnika koji ne mogu podnijeti lijek XALKORI ni nakon 2 smanjenja doze, osim ako je drugačije navedeno u Tablicama 5 i 6.

Preporučuje se praćenje kompletne krvne slike, uključujući diferencijalnu krvnu sliku, jednom tjedno tijekom prvog mjeseca terapije, a zatim najmanje jednom mjesečno, uz češće praćenje ako se pojave odstupanja stupnja 3 ili 4, vrućica ili infekcija.

Tablica 8. Pedijatrijski bolesnici: Promjena doziranja lijeka XALKORI zbog nehematoloških nuspojava

Stupanj prema CTCAE ^a	Doziranje lijeka XALKORI
Porast vrijednosti ALT-a ili AST-a stupnja 3 ili 4 uz vrijednosti ukupnog bilirubina stupnja ≤ 1	Privremeno prekinuti do sniženja vrijednosti na stupanj ≤ 1, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi.
Porast vrijednosti ALT-a ili AST-a stupnja 2, 3 ili 4 uz istodobni porast vrijednosti ukupnog bilirubina stupnja 2, 3 ili 4 (u odsutnosti kolestaze ili hemolize)	Trajno obustaviti.
Intersticijska bolest pluća/pneumonitis bilo kojeg stupnja povezani s primjenom lijeka	Trajno obustaviti.
Produljenje QTc-intervalu stupnja 3	Privremeno prekinuti do povrata na početne vrijednosti ili do QTc-intervalu kraćeg od 481 ms, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi.
Produljenje QTc-intervalu stupnja 4	Trajno obustaviti.

Stupanj prema CTCAE ^a	Doziranje lijeka XALKORI
Bradikardija stupnja 2, 3 ^b Simptomatska, može biti teška i medicinski značajna, indicirana je medicinska intervencija	Privremeno prekinuti do povrata na srčanu frekvenciju pri mirovanju, sukladno dobi bolesnika (na temelju 2,5. percentila prema normama za određenu dob), kako slijedi: 1 do < 2 godine: 91 otkucaj u minuti ili više 2 do 3 godine: 82 otkucaja u minuti ili više 4 do 5 godina: 72 otkucaja u minuti ili više 6 do 8 godina: 64 otkucaja u minuti ili više > 8 godina: 60 otkucaja u minuti ili više
Bradikardija stupnja 4 ^{b,c} Posljedice koje mogu ugroziti život, indicirana je hitna intervencija	Potrebno je trajno obustaviti primjenu ako nije utvrđen nijedan istodobno primijenjen lijek koji je mogao dovesti do tog stanja. Ako je utvrđen istodobno primijenjen lijek koji uzrokuje to stanje i trajno prekinuta njegova primjena ili njegova doza prilagođena, potrebno je nastaviti primjenu krizotiniba u dozi sukladnoj razini drugog smanjenja navedenog u Tablici 5 ^c , i to nakon postignutog poboljšanja na stupanj ≤ 1 ili postizanja prethodno navedenih kriterija srčane frekvencije kod zbrinjavanja simptomatske ili teške, medicinski značajne bradikardije, uz često praćenje.
Mučnina stupnja 3 Neodgovarajući unos kroz usta dulje od 3 dana, potrebna je medicinska intervencija	Stupanj 3 (unatoč maksimalnoj medicinskoj terapiji): Privremeno prekinuti do povlačenja, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. ^d
Povraćanje stupnja 3, 4 Više od 6 epizoda u 24 sata dulje od 3 dana, potrebna je medicinska intervencija, tj. hranjenje putem sonde ili hospitalizacija; posljedice koje mogu ugroziti život, indicirana je hitna intervencija	Stupanj 3 ili 4 (unatoč maksimalnoj medicinskoj terapiji): Privremeno prekinuti do povlačenja, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. ^d
Proljevanje stupnja 3, 4 Povećanje od 7 ili više stolica na dan u odnosu na početni broj stolica, inkontinencija, indicirana je hospitalizacija; posljedice koje mogu ugroziti život, indicirana je hitna intervencija	Stupanj 3 ili 4 (unatoč maksimalnoj medicinskoj terapiji): Privremeno prekinuti do povlačenja, a zatim nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. ^d
Stupanj 1 (blagi simptomi), stupanj 2 (umjereni simptomi koji utječu na sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti primjerenih dobnoj skupini) Okularni poremećaj	Stupanj 1 ili 2: Pratite i prijavite bilo kakve simptome specijalisti za očne bolesti. Potrebno je uzeti u obzir smanjenje doze kod poremećaja vida stupnja 2.
Okularni poremećaj stupnja 3, 4 (gubitak vida, izraženo smanjenje vida)	Stupanj 3 ili 4: Potrebno je privremeno prekinuti primjenu dok se čekaju rezultati pretraga kod teškog gubitka vida. Potrebno je trajno obustaviti primjenu ako nije pronađen nijedan drugi uzrok tijekom pretraga.

a. Stupanj je temeljen na Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI), verzija 4.0.

b. Srčana frekvencija pri mirovanju manja od 2,5. percentila prema normama za određenu dob.

c. Potrebno je trajno obustaviti primjenu kod ponovne pojave.

d. Potrebno je trajno obustaviti primjenu u bolesnika koji ne mogu podnijeti krizotinib ni nakon 2 smanjenja doze, osim ako nije drugačije navedeno u Tablicama 5 i 6.

Oštećenje funkcije jetre

Krizotinib se opsežno metabolizira u jetri. Liječenje krizotinibom treba primjenjivati oprezno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti Tablice 4 i 8 i dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Prilagodbe za odrasle bolesnike s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om
Na temelju klasifikacije Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI) ne preporučuje se prilagodba početne doze krizotiniba u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (AST > gornje granice normale (GGN) i vrijednost ukupnog bilirubina $\leq$ GGN, ili bilo koja vrijednost AST-a i vrijednost ukupnog bilirubina > GGN, ali $\leq 1,5 \times$ GGN). Preporučuje se da početna doza krizotiniba u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (bilo koja vrijednost AST-a i vrijednost ukupnog bilirubina > $1,5 \times$ GGN i $\leq 3 \times$ GGN) bude 200 mg dvaput na dan. Preporučuje se da početna doza krizotiniba u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (bilo koja vrijednost AST-a i vrijednost ukupnog bilirubina > $3 \times$ GGN) bude 250 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2). Prilagodba doze krizotiniba prema Child-Pugh klasifikaciji nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre.

Prilagodbe za pedijatrijske bolesnike s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om
Prilagodbe za pedijatrijske bolesnike temelje se na kliničkom ispitivanju provedenom u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagodba početne doze krizotiniba kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilo AST > GGN i ukupni bilirubin $\leq$ GGN ili bilo koja vrijednost AST-a i ukupni bilirubin > GGN, ali $\leq 1,5 \times$ GGN). Preporučena početna doza krizotiniba u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrijednost AST-a i ukupni bilirubin > $1,5 \times$ GGN i $\leq 3 \times$ GGN) je prvo smanjenje doze temeljeno na tjelesnoj površini, kako je prikazano u Tablicama 5 i 6. Preporučena početna doza krizotiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrijednost AST-a i ukupni bilirubin > $3 \times$ GGN) je drugo smanjenje doze temeljeno na tjelesnoj površini, kako je prikazano u Tablicama 5 i 6.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodbe za odrasle bolesnike s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om
Nije potrebno prilagođavati početnu dozu lijeka u bolesnika s blagim ($60 \leq$ klirens kreatinina [CL_{cr}] < 90 ml/min) ili umjerenim ($30 \leq CL_{cr}$ < 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, budući da populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala klinički značajne promjene u tih bolesnika kod izloženosti krizotinibu u stanju dinamičke ravnoteže. Plazmatska koncentracija krizotiniba može biti povećana u bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem (CL_{cr} < 30 mL/min). U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji ne zahtijeva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu početnu dozu krizotiniba treba prilagoditi na 250 mg jednom dnevno primijenjenog peroralno. Nakon barem 4 tjedna liječenja doza se može povisiti na 200 mg dvaput dnevno ovisno o sigurnosti i podnošljivosti za pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prilagodbe za pedijatrijske bolesnike s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om
Prilagodbe za pedijatrijske bolesnike temelje se na podacima za odrasle bolesnike (vidjeti dio 5.2). Nije potrebna prilagodba početne doze kod bolesnika s blagim ($60 \leq$ klirens kreatinina [CL_{cr}] < 90 ml/min) ili umjerenim ($30 \leq CL_{cr}$ < 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega izračunatim primjenom Schwartzove jednadžbe. Preporučena početna doza krizotiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} < 30 ml/min) koji ne trebaju dijalizu je drugo smanjenje doze temeljeno na tjelesnoj površini, kako je prikazano u Tablicama 5 i 6. Doza se može povećati do razine prvog smanjenja doze temeljenog na tjelesnoj površini, kako je prikazano u Tablicama 5 i 6, i na sigurnosti primjene i podnošljivosti u pojedinca nakon najmanje 4 tjedna liječenja.

Starije osobe

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost krizotiniba u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost krizotiniba ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do < 18 godina sa sistemskim ALK-pozitivnim ALCL-om koji je refraktoran ili u relapsu ili pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina s neoperabilnim, rekurentnim ili refraktornim ALK-pozitivnim IMT-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Nisu dostupni podaci o sigurnosti ili djelotvornosti liječenja krizotinibom u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om mlađih od 3 godine ili pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim IMT-om mlađih od 2 godine.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek XALKORI se može uzimati bilo nakon jela ili natašte. Granule lijeka XALKORI ne smiju se posipati po hrani. Treba izbjegavati grejp i sok od grejpa jer mogu povećati koncentracije krizotiniba u plazmi. Treba izbjegavati uzimanje gospine trave jer ona može sniziti koncentracije krizotiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti čim se bolesnik ili njegovatelj sjeti, osim ako je preostalo manje od 6 sati do sljedeće planirane doze, jer u tom slučaju bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Bolesnik ne smije uzeti 2 doze u isto vrijeme kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

Tvrde kapsule lijeka XALKORI od 200 mg i 250 mg se trebaju progutati cijele, po mogućnosti s vodom, i ne smiju se zdrobiti, otopiti niti otvoriti.

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje

Granule u kapsulama za otvaranje se ne smiju žvakati, zdrobiti niti posipati na hranu. Ovojnica kapsule se ne smije progutati, već pažljivo otvoriti kako slijedi:

- Kapsula se drži tako da je kapica s otisnutom oznakom „Pfizer“ gore te je treba kucnuti kako bi se osiguralo da se sve granule spuste u donji dio kapsule.
- Donji dio kapsule se treba lagano stisnuti.
- Gornji i donji dio kapsule treba okrenuti u suprotnim smjerovima i razdvojiti kako bi se otvorila kapsula.
- Granule se mogu primijeniti na 2 načina nakon otvaranja kapsule(a):
 1. pražnjenje sadržaja izravno u usta bolesnika ILI
 2. pražnjenje sadržaja u suho pomagalo za peroralno davanje doze (npr. žlica, medicinska čaša). Pomagalo ne dolazi priloženo u kutiji lijeka. Granule se potom primijene u usta bolesniku pomoću pomagala za davanje doze.
- Koji god se način koristi, potrebno je kucnuti kapsulu kako bi se osiguralo da su izašle sve granule iz kapsule.

Ako se cijela propisana doza granula u kapsulama za otvaranje ne može uzeti istodobno, granule u kapsulama za otvaranje treba primijeniti u porcijama dok se ne primijeni cijela propisana doza. Odmah nakon primjene svake od porcija, potrebno je dati dovoljnu količinu vode kako bi se osiguralo da je progutan sav lijek. Nakon što je lijek progutan, mogu se unijeti druge tekućine ili hrana (osim navedenog u dijelu 4.5, *Lijekovi/tvari koje mogu povišiti koncentraciju krizotiniba u plazmi*).

Detaljni piktogrami koji pokazuju kako se primjenjuju granule u kapsulama za otvaranje nalaze se u uputi o lijeku.

Pedijatrijski bolesnici s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om

Primjena antiemetika se preporučuje prije i tijekom liječenja krizotinibom radi sprječavanja mučnine i povraćanja u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om. Preporučuju se standardni antiemetici i antidijaroici u zbrinjavanju gastrointestinalnih toksičnosti. Prema kliničkoj potrebi preporučuje se potpuno liječenje, poput intravenske ili peroralne hidracije, nadomještanja elektrolita i nutritivne potpore (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na krizotinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena ALK i ROS1 statusa

Pri procjeni ALK ili ROS1 statusa bolesnika, važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodu kako bi se izbjeglo lažno negativno ili lažno pozitivno određivanje.

Hepatotoksičnost

U bolesnika liječenih krizotinibom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8) zabilježena je hepatotoksičnost uzrokovana lijekom (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom u odraslih bolesnika). Testove jetrene funkcije, uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin, treba raditi jednom tjedno u prva 2 mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno, odnosno sukladno kliničkoj indicaciji, s tim da testove treba ponavljati češće u slučaju porasta vrijednosti stupnja 2, 3 ili 4. Za bolesnike u kojih dođe do porasta vrijednosti transaminaza, vidjeti dio 4.2.

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

U bolesnika liječenih krizotinibom mogu se pojaviti teška, po život opasna ili smrtonosna IBP/pneumonitis. Potrebno je nadzirati bolesnike s plućnim simptomima koji ukazuju na IBP/pneumonitis. Posumnja li se na IBP/pneumonitis, primjena krizotiniba se mora privremeno prekinuti. Treba voditi računa o IBP-u/pneumonitisu izazvanim lijekom pri razmatranju diferencijalne dijagnoze u bolesnika sa stanjima sličnima IBP-u kao što su: pneumonitis, radijacijski pneumonitis, alergijski pneumonitis, intersticijski pneumonitis, plućna fibroza, sindrom akutnog respiracijskog distresa (ARDS), alveolitis, infiltracija pluća, pneumonija, plućni edem, kronična opstruktivna bolest pluća, pleuralni izljev, aspiracijska pneumonija, bronhitis, obliterirajući bronhiolitis i bronhiektazije. Treba isključiti druge moguće uzroke IBP-a/pneumonitisa, a primjena krizotiniba mora se trajno obustaviti ako se postavi dijagnoza IBP-a/pneumonitisa povezanog s liječenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Produljenje QT-intervalu

Zabilježeno je produljenje QTc-intervalu u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih krizotinibom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2), koje može dovesti do povećanog rizika za nastanak ventrikularnih tahiaritmija (npr. *torsade de pointes*) ili iznenadne smrti. Potrebno je razmotriti koristi i moguće rizike krizotiniba prije započinjanja terapije u bolesnika s postojećom bradikardijom, s anamnezom ili sklonošću za produljenje QTc-intervalu, koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval i u bolesnika sa značajnijom postojećom bolešću srca i/ili poremećajem ravnoteže elektrolita. Krizotinib treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika i potrebne su povremene kontrole elektrokardiograma (EKG), elektrolita i funkcije bubrega. Kod primjene krizotiniba, rezultati EKG-a i elektrolita (npr. kalcij, magnezij, kalij) trebaju biti dobiveni neposredno prije prve doze i preporučuju se povremene kontrole EKG-a i elektrolita, naročito na početku liječenja u slučaju povraćanja, proljeva, dehidracije ili oštećenja funkcije bubrega. Korigirajte elektrolite po potrebi. Ako se QTc poveća za 60 msec ili više u odnosu na početne vrijednosti, ali je QTc < 500 msec, potrebno je privremeno prekinuti primjenu krizotiniba i potražiti savjet kardiologa. Ako se QTc poveća na 500 msec ili više, mora se odmah potražiti savjet kardiologa. Za bolesnike u kojih dođe do produljenja QTc-intervalu, vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2.

Bradikardija

Bradikardija svih uzroka bila je prijavljena u kliničkim ispitivanjima u 13% odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om i u 17% pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om liječenih krizotinibom. Simptomatska bradikardija (npr.

sinkopa, omaglica, hipotenzija) može se pojaviti u bolesnika koji primaju krizotinib. Potpuni učinak krizotiniba na smanjenje brzine otkucaja srca možda se neće razviti do nekoliko tjedana nakon početka liječenja. Izbjegavajte primjenu krizotiniba u kombinaciji s drugim lijekovima koji uzrokuju bradikardiju (npr. beta-blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala poput verapamila i diltiazema, klonidin, digoksin) što je više moguće, zbog povećanog rizika od simptomatske bradikardije. Redovito provjeravajte srčanu frekvenciju i krvni tlak. Nije potrebna prilagodba doze u slučajevima asimptomatske bradikardije. Za liječenje bolesnika u kojima se razvije simptomatska bradikardija, vidjeti dijelove Prilagodba doze i Nuspojave (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom i tijekom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika zabilježene su teške, po život opasne ili smrtonosne nuspojave zatajenja srca (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s postojećim srčanim oboljenjima i one bez njih koji primaju krizotinib potrebno je nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma zatajenja srca (dispneje, edema, ubrzanog porasta tjelesne težine uslijed zadržavanja tekućine). U slučaju da se primijete takvi simptomi, treba razmotriti privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajni prekid liječenja, ovisno o tome što je prikladno.

Neutropenija i leukopenija

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om, neutropenija stupnja 3 ili 4 vrlo često je prijavljivana (12%). Neutropenija stupnja 3 ili 4 vrlo često je prijavljivana (68%) u kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om. Leukopenija stupnja 3 ili 4 često je prijavljivana (3%) u bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om, a vrlo često (24%) u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom, febrilna neutropenija javila se u manje od 0,5% odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om. Febrilna neutropenija često je prijavljivana u jednog bolesnika (2,4%) među pedijatrijskim bolesnicima s bilo ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om. Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalni broj bijelih krvnih stanica, sukladno kliničkoj indikaciji, a pretrage treba češće ponavljati ako se uoče odstupanja stupnja 3 ili 4 ili ako nastupi vrućica ili infekcija (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna perforacija

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom, prijavljene su gastrointestinalne perforacije. Bilo je izvješća o smrtnim slučajevima gastrointestinalne perforacije tijekom uporabe krizotiniba nakon stavljanja u promet (vidjeti dio 4.8).

Krizotinib treba upotrebljavati s oprezom u bolesnika koji su pod rizikom od gastrointestinalne perforacije (primjerice bolesnici s anamnezom divertikulitisa, metastaze u gastrointestinalnom traktu, istovremena uporaba lijekova s prepoznatim rizikom za gastrointestinalnu perforaciju).

Primjenu krizotiniba treba prekinuti u bolesnika koji su razvili gastrointestinalnu perforaciju. Bolesnike treba informirati o tome koji su prvi znakovi gastrointestinalne perforacije i savjetovati da u tom slučaju hitno zatraže savjet.

Učinci na bubrege

Porast kreatinina u krvi i smanjen klirens kreatinina uočeni su kod bolesnika u kliničkim ispitivanjima s krizotinibom. Zatajenje bubrega i akutno zatajenje bubrega je prijavljeno kod bolesnika liječenih krizotinibom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. U odraslih bolesnika također su uočeni slučajevi sa smrtnim ishodom, slučajevi koji zahtijevaju hemodijalizu i slučajevi hiperkalijemije 4. stupnja. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije bolesnika na početku i tijekom

terapije krizotinibom s posebnom pozornosti na one bolesnike koji imaju čimbenike rizika ili prethodnu anamnezu oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Ako bolesnici imaju teško oštećenje funkcije bubrega koje ne zahtjeva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu, doza krizotiniba se treba prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinci na vid

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom kod odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om (N=1772), ispad vidnog polja stupnja 4 s gubitkom vida prijavljen je kod 4 (0,2 %) bolesnika. Optička atrofija i poremećaj vidnog živca prijavljeni su kao mogući uzroci gubitka vida.

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om poremećaji vida pojavili su se u 25 od 41 (61%) pedijatrijskog bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je obaviti oftalmološki pregled na početku ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika s ALCL-om ili IMT-om, prije uvođenja krizotiniba. Kontrolni oftalmološki pregled koji uključuje pregled mrežnice oka preporučuje se unutar 1 mjeseca od uvođenja krizotiniba, svaka 3 mjeseca nakon toga i kod pojave bilo kojih novih simptoma povezanih s vidom. Zdravstveni radnici trebaju upozoriti bolesnike i njegovatelje na simptome okularne toksičnosti i mogući rizik od gubitka vida. Kod poremećaja vida stupnja 2 potrebno je pratiti simptome i prijaviti ih specijalisti za očne bolesti te uzeti u obzir smanjenje doze. Treba privremeno prekinuti primjenu krizotiniba dok se čekaju rezultati pretraga za bilo koji okularni poremećaj stupnja 3 ili 4 te se primjena krizotiniba treba trajno obustaviti kod teškog gubitka vida stupnja 3 ili 4, osim ako je utvrđen neki drugi uzrok (vidjeti dio 4.2, Tablicu 8).

Kod bilo kojeg bolesnika s novom pojavom teškog gubitka vida (najbolja korigirana vidna oština manja od 6/60 na jednom ili na oba oka) potrebno je prekinuti liječenje krizotinibom (vidjeti dio 4.2). Potrebno je napraviti oftalmološki pregled koji se sastoji od najbolje korigirane vidne oštine, fotografija mrežnice, vidnih polja, optičke koherentne tomografije (OCT) i drugih pregleda prikladnih kod nove pojave gubitka vida i kod drugih simptoma povezanih s vidom, sukladno opravdanoj kliničkoj potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nema dovoljno informacija za karakterizaciju rizika od nastavka terapije krizotinibom kod bolesnika u kojih su se pojavili simptomi povezanih s vidom ili gubitak vida. Prilikom donošenja odluke o nastavku terapije krizotinibom treba uzeti u obzir potencijalnu korist za bolesnika u odnosu na rizike.

Preporučuje se oftalmološki pregled ako poremećaj vida ne prolazi ili se pogoršava (vidjeti dio 4.8).

Fotoosjetljivost

U bolesnika liječenih lijekom Xalkori prijavljena je fotoosjetljivost (vidjeti dio 4.8). Potrebno je preporučiti bolesnicima da izbjegavaju duže izlaganje suncu tijekom uzimanja lijeka Xalkori i da poduzmu zaštitne mjere kada borave na otvorenom (npr. koriste zaštitnu odjeću i/ili sredstvo za zaštitu od sunca).

Interakcije s drugim lijekovima

Treba izbjegavati istodobnu primjenu krizotiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu krizotiniba sa supstratima CYP3A4 uske terapijske širine (vidjeti dio 4.5). Izbjegavajte primjenu krizotiniba u kombinaciji s drugim lijekovima koji uzrokuju

bradikardiju, s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval i/ili s antiaritmicima (vidjeti dio 4.4 Produljenje QT intervala, Bradikardija i dio 4.5).

Interakcija lijeka sa hranom

Grejp i sok od grejpa treba izbjegavati tijekom liječenja krizotinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Tumor koji histološki nije adenokarcinom (NSCLC)

Ograničeni su podaci o bolesnicima koji imaju ALK-pozitivan i ROS1-pozitivan NSCLC, koji po histološkom tipu nije adenokarcinom, uključujući i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC) (vidjeti dio 5.1).

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

Prehrana sa ograničenjem unosa natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (manje od 23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli od 200 ili 250 mg, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje

Prehrana s ograničenjem unosa saharoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze-galaktoze ili insuficijencijom saharoze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija

Gastrointestinalna toksičnost

Krizotinib može uzrokovati teške gastrointestinalne toksičnosti u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om. Povraćanje i proljev pojavili su se u 95% odnosno 85% pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om.

Primjena antiemetika se preporučuje prije i tijekom liječenja krizotinibom radi sprječavanja mučnine i povraćanja. Preporučuju se standardni antiemetici i antidijaroici za zbrinjavanje gastrointestinalnih toksičnosti. Ako pedijatrijski bolesnici dobiju mučninu stupnja 3 koja traje 3 dana ili proljev ili povraćanje stupnja 3 ili 4 unatoč maksimalnoj medicinskoj terapiji, preporučuje se privremeno prekinuti primjenu krizotiniba do povlačenja, a zatim nastaviti primjenjivati krizotinib u sljedećoj nižoj dozi. Prema kliničkoj potrebi preporučuje se potpuno liječenje, poput hidracije, nadomještanja elektrolita i nutritivne potpore (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su ispitivanja interakcija s drugim lijekovima u odraslih osoba.

Farmakokinetičke interakcije

Lijekovi/tvari koje mogu povišiti koncentraciju krizotiniba u plazmi

Očekuje se da će istodobna primjena krizotiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A povišiti koncentraciju krizotiniba u plazmi. Istodobna primjena jedne peroralne doze od 150 mg krizotiniba i snažnog inhibitora CYP3A ketokonazola (200 mg dvaput na dan) dovela je do povećane sistemske izloženosti krizotinibu, pri čemu je površina ispod krivulje koncentracije krizotiniba u plazmi naspram vremena od vremena 0 do beskonačnosti (AUC_{inf}) i maksimalna uočena koncentracija u plazmi (C_{max}) krizotiniba bila približno 3,2 puta odnosno 1,4 puta veća od vrijednosti zabilježenih kada se krizotinib primjenjivao samostalno.

Istodobna primjena ponovljenih doza krizotiniba (250 mg jednom dnevno) s ponovljenim dozama itrakonazola (200 mg jednom dnevno), snažnog inhibitora CYP3A, rezultirala je povećanjima vrijednosti AUC_{τ} i $C_{\max}$ krizotiniba u stanju dinamičke ravnoteže, koje su bile približno 1,6 puta odnosno 1,3 puta veće od vrijednosti zabilježenih kada se krizotinib primjenjivao samostalno.

Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A (uključujući, no ne ograničavajući se na atazanavir, ritonavir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin i eritromicin), osim u slučaju da potencijalna korist za bolesnika nadmašuje rizik, pri čemu bolesnike treba pažljivo pratiti radi moguće pojave štetnih događaja povezanih s primjenom krizotiniba (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke simulacije temeljene na fiziologiji (engl. *physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) predviđaju 17%-tno povećanje AUC krizotiniba u stanju dinamičke ravnoteže nakon liječenja umjerenim inhibitorima CYP3A, diltiazemom ili verapamilom. Stoga se preporučuje oprez u slučaju istodobne primjene krizotiniba s umjerenim inhibitorima CYP3A.

Grejp i sok od grejpa također mogu povećati koncentracije krizotiniba u plazmi te ih treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Lijekovi koji mogu sniziti koncentraciju krizotiniba u plazmi

Istodobna primjena ponovljenih doza krizotiniba (250 mg dvaput dnevno) s ponovljenim dozama rifampicina (600 mg jedanput dnevno), snažnim induktorom CYP3A, rezultirala je smanjenjem AUC_{τ} i $C_{\max}$ krizotiniba u stanju dinamičke ravnoteže za 84% odnosno za 79% u odnosu na vrijednosti zabilježene kada se krizotinib primjenjivao samostalno. Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A, uključujući, no ne ograničavajući se na karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin i gospinu travu (vidjeti dio 4.4).

Učinak umjerenog induktora, uključujući između ostalog efavirenz ili rifabutin, nije jasno ustanovljen, stoga treba izbjegavati kombinaciju s krizotinibom (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s lijekovima koji povisuju želučani pH

Topljivost krizotiniba u vodi ovisi o pH, a veća je topljivost kod niskog (kiselog) pH.

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

Primjena jedne doze od 250 mg krizotiniba u tvrdim kapsulama nakon liječenja esomeprazolom 40 mg jednom dnevno tijekom 5 dana dovela je do približno 10% smanjenja ukupne izloženosti krizotinibu ($AUC_{\inf}$), a nije bilo promjene u vršnoj izloženosti ($C_{\max}$); opseg promjene u ukupnoj izloženosti se nije smatrao klinički značajan.

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje

Primjena jedne doze od 250 mg krizotiniba u oralnim granulama u kapsulama za otvaranje nakon liječenja esomeprazolom 40 mg jednom dnevno tijekom 5 dana dovela je do približno 19 %-tnog smanjenja vrijednosti $AUC_{\inf}$ i 23 %-tnog smanjenja vrijednosti $C_{\max}$. Opseg promjene u ukupnoj izloženosti se nije smatrao klinički značajan.

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu kod istodobne primjene krizotiniba s lijekovima koji povisuju želučani pH (poput inhibitora protonske pumpe, H2 blokatora ili antacida).

Lijekovi čiju koncentraciju u plazmi može promijeniti krizotinib

Nakon 28-dnevne primjene krizotiniba u dozi od 250 mg dvaput na dan u onkoloških bolesnika, $AUC_{\inf}$ peroralno primijenjenog midazolama bio je 3,7 puta veći nego kada se midazolam davao samostalno, što ukazuje na to da je krizotinib umjeren inhibitor CYP3A. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu krizotiniba sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa, uključujući, no ne ograničavajući se na alfentanil, cisaprid, ciklosporin, derivate ergota, fentanil, pimoziid, kinidin, sirolimus i takrolimus (vidjeti dio 4.4). Ako je takva kombinacija neophodna, potreban je pažljiv klinički nadzor.

In vitro ispitivanja pokazala su da je krizotinib inhibitor enzima CYP2B6. Stoga krizotinib može imati potencijal za povećanje koncentracije istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz) u plazmi.

In vitro ispitivanja na ljudskim hepatocitima pokazala su da krizotinib može inducirati enzime koje reguliraju receptor pregnana X (engl. *pregnane X receptor*, PXR) i konstitutivni androstan receptor (CAR) (npr. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Međutim, nije primijećena indukcija *in vivo* kod istodobne primjene krizotiniba s probnim supstratom CYP3A, midazolamom. Potreban je oprez kada se krizotinib primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju pomoću tih enzima. Treba napomenuti da se može smanjiti djelotvornost istodobno primijenjenih oralnih kontraceptiva.

In vitro ispitivanja pokazuju da je krizotinib slabi inhibitor uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A1 i UGT2B7. Ipak ponekad je učinak krizotiniba povećanje koncentracije u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju prvenstveno preko UGT1A1 (npr. raltegravir, irinotekan) ili UGT2B7 (npr. morfin, nalokson).

Na temelju rezultata ispitivanja *in vitro*, pretpostavlja se da krizotinib inhibira P-gp u crijevima. Stoga primjena krizotiniba s lijekovima koji su supstrati za P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) može pojačati njihov terapijski učinak i nuspojave. Preporučuje se pažljiv klinički nadzor kad se krizotinib primjenjuje s tim lijekovima.

Krizotinib je inhibitor OCT1 i OCT2 *in vitro*. Stoga krizotinib može imati potencijal povećati koncentracije u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati OCT1 ili OCT2 (npr. metformin, prokainamid).

Farmakodinamičke interakcije

U kliničkim je ispitivanjima kod primjene krizotiniba opaženo produljenje QT-interval. Stoga treba pažljivo razmotriti istodobnu primjenu krizotiniba s lijekovima koji produljuju QT-interval, odnosno lijekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes* (npr. antiaritmici skupine IA [kinidin, dizopiramid] ili skupine III [amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], metadon, cisaprid, moksifloksacin, antipsihotici, itd.). U slučaju primjene kombinacije takvih lijekova treba kontrolirati QT-interval (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U kliničkim je ispitivanjima prijavljena bradikardija; stoga je, zbog rizika od prekomjerne bradikardije, potreban oprez kod primjene krizotiniba u kombinaciji s drugim lijekovima koji uzrokuju bradikardiju (npr. nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala poput verapamila i diltiazema, beta-blokatori, klonidin, gvanfacin, digoksin, meflokin, antikolinesteraze, pilokarpin) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju začeće dok uzimaju XALKORI.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Potrebno je koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 90 dana nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

XALKORI može uzrokovati oštećenja ploda kada se primjenjuje kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Nema podataka o primjeni krizotiniba u trudnica. Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Trudnice ili bolesnice koje zatrudne dok primaju krizotinib, odnosno muške bolesnike koji se liječe, a partnerica im je trudna, treba upozoriti na moguće rizike za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se krizotinib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućeg štetnog djelovanja na dojenče majkama treba savjetovati da izbjegavaju dojenje dok primaju XALKORI (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Na temelju nalaza iz nekliničkih ispitivanja liječenje lijekom XALKORI može ugroziti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3). I muškarci i žene trebaju prije liječenja potražiti savjet o očuvanju plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

XALKORI ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima potreban je oprez jer se u bolesnika koji uzimaju XALKORI mogu javiti simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, omaglica, hipotenzija), poremećaji vida ili umor (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om

Podaci opisani u nastavku odražavaju izloženost lijeku XALKORI u 1669 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su sudjelovali u 2 randomizirana ispitivanja faze 3 (Ispitivanja 1007 i 1014) i u dva klinička ispitivanja s jednom skupinom bolesnika (Ispitivanja 1001 i 1005), te u 53 bolesnika s ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su sudjelovali u Ispitivanju 1001 s jednom skupinom bolesnika, za ukupno 1722 bolesnika (vidjeti dio 5.1). Ti su bolesnici kontinuirano primali početnu peroralnu dozu lijeka od 250 mg dvaput na dan. U ispitivanju 1014, medijan trajanja ispitivanja liječenja bio je 47 tjedna za bolesnike u skupini koja je primala krizotinib (N=171); medijan trajanja liječenja bio je 23 tjedna za bolesnike koji su prešli iz skupine koja je primala kemoterapiju u skupinu koja se liječila krizotinibom (N=109). U ispitivanju 1007, medijan trajanja ispitivanja liječenja bio je 48 tjedana za bolesnike u skupini koja je primala krizotinib (N=172). Za bolesnike s ALK-pozitivnim NSCLC-om u ispitivanjima 1001 (N=154) i 1005 (N=1063), medijan trajanja liječenja bio je 57 odnosno 45 tjedana. Za bolesnike s ROS1-pozitivnim NSCLC-om u ispitivanju 1001 (N=53), medijan trajanja liječenja iznosio je 101 tjedan.

Najozbiljnije nuspojave u 1722 bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om bile su hepatotoksičnost, IBP/pneumonitis, neutropenija i produljenje QT-intervala (vidjeti dio 4.4). Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) u bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om bile su poremećaj vida, mučnina, proljev, povraćanje, edem, konstipacija, povišene transaminaze, umor, smanjeni apetit, omaglica i neuropatija.

Najčešće nuspojave ($\geq 3\%$, učestalost svih uzroka) povezane s prekidom primjene lijeka bile su neutropenija (11%), povišene transaminaze (7%), povraćanje (5%) i mučnina (4%). Najčešće nuspojave ($\geq 3\%$, učestalost svih uzroka) povezane uz smanjenja doze bile su povišene transaminaze (4%) i neutropenija (3%). Štetni događaji svih uzroka povezani s trajnom obustavom liječenja, javili su se u 302 (18%) bolesnika, od kojih su najčešće ($\geq 1\%$) bile intersticijska bolest pluća (1%) i povišene transaminaze (1%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 9 prikazane su nuspojave prijavljene u 1722 bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su primali krizotinib u 2 randomizirana klinička ispitivanja faze 3 (1007 i 1014) i 2 klinička ispitivanja s jednom skupinom bolesnika (1001 i 1005) (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave navedene u Tablici 9 prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti pojavljivanja, a definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 9: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima NSCLC-a s krizotinibom (N=1722)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija ^a (22%) anemija ^b (15%) leukopenija ^c (15%)		
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit (30%)	hipofosfatemija (6%)	
Poremećaji živčanog sustava	neuropatija ^d (25%) disgeuzija (21%)		
Poremećaji oka	poremećaj vida ^e (63%)		
Srčani poremećaji	omaglica ^f (26%) bradikardija ^g (13%)	zatajenje srca ^h (1%) produljenje QT-intervalu na EKG-u (4%) sinkopa (3%)	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		intersticijska bolest pluća ⁱ (3%)	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje (51%) proljev (54%) mučnina (57%) konstipacija (43%) bol u abdomenu ^j (21%)	ezofagitis ^k (2 %) dispepsija (8%)	gastrointestinalna perforacija ^l (< 1%)
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti transaminaza ^m (32%)	porast vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (7%)	zatajenje jetre (< 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip (13%)		fotoosjetljivost (< 1%)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		bubrežna cista ⁿ (3%) povećanje kreatinina u krvi ^o (8%)	akutno zatajenje bubrega (< 1%) zatajenje bubrega (< 1%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem ^p (47%) umor (30%)		
Pretrage		smanjene vrijednosti testosterona u krvi ^q (2 %)	povećanje kreatin fosfokinaze u krvi (< 1%)*

Pojmovi događaja koji predstavljaju isti medicinski koncept ili stanje grupirani su zajedno i prijavljeni kao pojedinačna nuspojava lijeka u Tablici 9. Pojmovi uistinu prijavljeni u ispitivanju do zaključnog datuma prikupljanja podataka i koji doprinose relevantnoj nuspojavi lijeka navedeni su u zagradama kako je naznačeno u

nastavku.

- * Kreatin fosfokinaza nije bila dio standardnih laboratorijskih pretraga u kliničkim ispitivanjima krizotiniba.
- a. Neutropenija (febrilna neutropenija, neutropenija, smanjen broj neutrofila).
- b. Anemija (anemija, snižene vrijednosti hemoglobina, hipokromna anemija).
- c. Leukopenija (leukopenija, smanjeni broj leukocita).
- d. Neuropatija (osjećaj žarenja, dizestezijska, mravinjanje, poremećaj hoda, hiperestezija, hipoestezija, hipotonija, motorna disfunkcija, atrofija mišića, slabost mišića, neuralgija, neuritis, periferna neuropatija, neurotoksičnost, parestezije, periferna motorna neuropatija, periferna senzorno-motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, paraliza peronealnog živca, polineuropatija, poremećaj osjeta, osjećaj žarenja na koži).
- e. Poremećaj vida (diplopija, halo vid, fotofobija, fotopsija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida, svjetlina pri gledanju, oštećenje vida, vidna perseveracija, leteće mutnine u vidnom polju).
- f. Omaglica (poremećaj ravnoteže, omaglica, posturalna omaglica, presinkopa).
- g. Bradikardija (bradikardija, usporen rad srca, sinusna bradikardija).
- h. Zatajenje srca (zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, smanjena istisna frakcija, zatajenje lijeve klijetke, plućni edem). U kliničkim ispitivanjima (n=1722), 19 (1,1%) bolesnika liječenih krizotinibom imalo je zatajenje srca bilo kojeg stupnja, 8 (0,5%) bolesnika stupnja 3 ili 4, a 3 (0,2%) bolesnika imala su smrtni ishod.
- i. Intersticijska bolest pluća (sindrom akutnog respiracijskog distresa, alveolitis, intersticijska bolest pluća, pneumonitis).
- j. Bol u abdomenu (nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena).
- k. Ezofagitis (ezofagitis, ezofagealni ulkus).
- l. Gastrointestinalna perforacija (gastrointestinalna perforacija, intestinalna perforacija, perforacija debelog crijeva).
- m. Povišene vrijednosti transaminaza (porast vrijednosti alanin-aminotransferaze, porast vrijednosti aspartat aminotransferaze, porast vrijednosti gama-glutamilttransferaze, porast jetrenih enzima, poremećaj jetrene funkcije, poremećene vrijednosti pretraga funkcije jetre, povišene vrijednosti transaminaza).
- n. Bubrežna cista (bubrežni apsces, bubrežna cista, krvarenje bubrežne ciste, infekcija bubrežne ciste).
- o. Povišeni kreatinin u krvi (povišeni kreatinin u krvi, smanjen bubrežni klirens kreatinina).
- p. Edem (edem lica, generalizirani edem, lokalno oticanje, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem).
- q. Smanjene vrijednosti testosterona u krvi (smanjene vrijednosti testosterona u krvi, hipogonadizam, sekundarni hipogonadizam).

Sažetak sigurnosnog profila u pedijatrijskih bolesnika

Analiza sigurnosnih podataka populacije od 110 pedijatrijskih bolesnika sa svim vrstama tumora (u dobi od 1 do < 18 godina), koja je obuhvatila 41 bolesnika sa sistemskim ALK-pozitivnim ALCL-om koji je refraktoran ili u relapsu ili s neoperabilnim, rekurentnim ili refraktornim ALK-pozitivnim IMT-om temelji se na bolesnicima koji su primili krizotinib u 2 ispitivanja s jednom skupinom bolesnika, Ispitivanju 0912 (n=36) i Ispitivanju 1013 (n=5). U Ispitivanju 0912 bolesnici su primili krizotinib u početnoj dozi od 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² ili 365 mg/m² dvaput na dan. U Ispitivanju 1013 krizotinib je primijenjen u početnoj dozi od 250 mg dvaput na dan. Ukupna populacija obuhvaćala je 25 pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om u dobi od 3 do < 18 godina i 16 pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim IMT-om u dobi od 2 do < 18 godina. Iskustvo s primjenom krizotiniba u pedijatrijskih bolesnika u različitim podskupinama (dob, spol i rasa) ograničeno je i ne omogućuje donošenje konačnih zaključaka. Sigurnosni profili bili su konzistentni u podskupinama određenim prema dobi, spolu i rasi, iako su postojale blage razlike u učestalosti nuspojava unutar svake od podskupina. Najčešće nuspojave (≥ 80%) koje su prijavljene u svim podskupinama (prema dobi, spolu i rasi) bile su povišene transaminaze, povraćanje, neutropenija, mučnina, proljev i leukopenija. Najčešća ozbiljna nuspojava (90%) bila je neutropenija.

Medijan trajanja liječenja pedijatrijskih bolesnika sa svim vrstama tumora bio je 2,8 mjeseci. Do trajnog prekida liječenja zbog štetnog događaja došlo je u 11 (10%) bolesnika. Do prekida terapije i smanjenja doza došlo je u 47 (43%) odnosno 15 (14%) bolesnika. Najčešće nuspojave (> 60%) bile su povišene transaminaze, povraćanje, neutropenija, mučnina, proljev i leukopenija. Najčešća nuspojava stupnja 3 ili 4 (≥ 40%) bila je neutropenija.

Medijan trajanja liječenja pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om bio je 5,1 mjesec. Do trajnog prekida liječenja zbog štetnog događaja došlo je u 1 bolesnika (4%). U jedanaest od 25 (44%) bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om liječenje krizotinibom je trajno prekinuto zbog naknadne transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Do prekida terapije i smanjenja doza došlo je u 17 (68%) odnosno 4 (16%) bolesnika. Najčešće nuspojave ($\geq 80\%$) bile su proljev, povraćanje, povišene transaminaze, neutropenija, leukopenija i mučnina. Najčešće nuspojave stupnja 3 ili 4 ($\geq 40\%$) bile su neutropenija, leukopenija i limfopenija.

Medijan trajanja liječenja pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim IMT-om bio je 21,8 mjeseci. Do trajnog prekida liječenja zbog štetnog događaja došlo je u 4 (25%) bolesnika. Do prekida terapije i smanjenja doza došlo je u 12 (75%) odnosno 4 (25%) bolesnika. Najčešće nuspojave ($\geq 80\%$) bile su neutropenija, mučnina i povraćanje. Najčešća nuspojava stupnja 3 ili 4 ($\geq 40\%$) bila je neutropenija.

Sigurnosni profil krizotiniba u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om bio je uglavnom konzistentan s onim koji je prethodno ustanovljen u odraslih osoba s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, s nekim razlikama u učestalostima. Nuspojave neutropenije, leukopenije i proljeva stupnja 3 ili 4 prijavljene su s većom učestalošću (razlika od $\geq 10\%$) u pedijatrijskih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om nego u odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om. Dob, komorbiditeti i podležća stanja su različita u ove 2 populacije, što bi moglo objasniti razlike u učestalostima.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika sa svim vrstama tumora navedene u Tablici 10 prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti pojavljivanja, a definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 10. Nuspojave prijavljene u pedijatrijskih bolesnika (N=110)

	Sve vrste tumora (N=110)	
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija ^a (71%) leukopenija ^b (63%) anemija ^c (52%) trombocitopenija ^d (21%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipofosfatemija (30%) smanjeni apetit (39%)	
Poremećaji živčanog sustava	neuropatija ^e (26%) disgeuzija (10%)	
Poremećaji oka	poremećaj vida ^f (44%)	
Srčani poremećaji	bradikardija ^g (14%) omaglica (16%)	produljenje QT-intervalu na EKG-u (4%)
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje (77%) proljev (69%) mučnina (71%) konstipacija (31%) dispepsija (10%) bol u abdomenu ^h (43%)	ezofagitis (4%)
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti transaminaza ⁱ (87%) porast vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (19%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip (3%)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povećanje kreatinina u krvi (45%)	

	Sve vrste tumora (N=110)	
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem ¹ (20%) umor (46%)	

Zaključni datum prikupljanja podataka: 3. rujna 2019.

Pojmovi za događaje koji predstavljaju isti medicinski koncept ili stanje grupirani su zajedno i prijavljeni kao ista nuspojava lijeka u Tablici 10. Pojmovi uistinu prijavljeni u ispitivanju do zaključnog datuma prikupljanja podataka i koji doprinose relevantnoj nuspojavi lijeka navedeni su u zagrada kako je naznačeno u nastavku.

- a. Neutropenija (febrilna neutropenija, neutropenija, smanjen broj neutrofila).
- b. Leukopenija (leukopenija, smanjeni broj leukocita).
- c. Anemija (anemija, makrocitna anemija, megaloblastična anemija, hemoglobin, snižene vrijednosti hemoglobina, hiperkromna anemija, hipokromna anemija, hipoplastična anemija, mikrocitna anemija, normokromna normocitna anemija).
- d. Trombocitopenija (smanjen broj trombocita, trombocitopenija).
- e. Neuropatija (osjećaj žarenja, poremećaj hoda, slabost mišića, parestezija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija).
- f. Poremećaj vida (fotofobija, fotopsija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida, oštećenje vida, leteće mutnine u vidnom polju).
- g. Bradikardija (bradikardija, sinusna bradikardija).
- h. Bol u abdomenu (nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena).
- i. Povišene vrijednosti transaminaza (porast vrijednosti alanin-aminotransferaze, porast vrijednosti aspartat-aminotransferaze, porast vrijednosti gama-glutamilttransferaze).
- j. Edem (edem lica, lokalizirani edem, periferni edem, periorbitalni edem).

Iako nisu sve nuspojave koje su utvrđene u odrasloj populaciji zabilježene u kliničkim ispitivanjima pedijatrijskih bolesnika, iste nuspojave u odraslih bolesnika trebaju se uzeti u obzir u pedijatrijskih bolesnika. Ista upozorenja i mjere opreza kod odraslih bolesnika trebaju se uzeti u obzir i kod pedijatrijskih bolesnika.

Opis odabranih nuspojava

Hepatotoksičnost

Bolesnike treba nadzirati radi moguće hepatotoksičnosti i liječiti u skladu s preporukama u dijelovima 4.2 i 4.4.

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

Hepatotoksičnost izazvana lijekom, sa smrtnim ishodom, dogodila se u 0,1% od 1722 odraslih bolesnika s NSCLC-om liječenih krizotinibom u kliničkim studijama. Istodobni porast ALT-a i/ili AST-a $\geq 3 \times$ GGN i ukupnog bilirubina $\geq 2 \times$ GGN, bez značajnih porasta alkalne fosfataze ($\leq 2 \times$ GGN), opažen je u manje od 1% bolesnika liječenih krizotinibom.

Povišenje ALT-a i AST-a do stupnja 3 ili 4 opaženo je u 187 (11%) odnosno 95 (6%) odraslih bolesnika. Sedamnaest (1%) bolesnika zahtijevalo je trajnu obustavu liječenja povezanu s povišenim transaminazama, što upućuje da su ti događaji općenito stavljeni pod kontrolu promjenom doze kako je navedeno u Tablici 4 (vidjeti dio 4.2). U randomiziranom Ispitivanju 1014 Faze 3, povišenja do stupnja 3 ili 4 ALT-a ili AST-a opažena su u 15% i 8% bolesnika koji su primali krizotinib naspram 2% i 1% bolesnika koji su primali kemoterapiju. U randomiziranom Ispitivanju 1007 Faze 3, povišenje vrijednosti ALT-a ili AST-a do stupnja 3 ili 4 opažena su u 18% i 9% bolesnika koji su primali krizotinib te u 5% i < 1% bolesnika koji su primali kemoterapiju.

Do porasta transaminaza obično je dolazilo u prva dva mjeseca liječenja. U ispitivanjima s krizotinibom u odraslih bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om, medijan vremena do nastupa povišenja transaminaza stupnja 1 ili 2 bio je 23 dana. Medijan vremena do nastupa povišenja transaminaza stupnja 3 ili 4 bio je 43 dana.

Porasti vrijednosti transaminaza stupnja 3 ili 4 općenito su bili reverzibilni nakon prekida primjene lijeka. U ispitivanjima s krizotinibom u odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili s ROS1-pozitivnim NSCLC-om (N=1722), doza je zbog povišenja transaminaza smanjena u 76 (4%) bolesnika. Sedamnaest (1%) bolesnika moralo je trajno prekinuti liječenje.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima 110 pedijatrijskih bolesnika s različitim vrstama tumora liječenih krizotinibom u 70% i 75% bolesnika zabilježena su povišenja vrijednosti AST-a odnosno ALT-a, uz povišenja stupnja 3 i 4 u 7% odnosno 6% bolesnika.

Gastrointestinalni učinci

Potporno liječenje treba obuhvaćati primjenu antiemetika. Za dodatno potporno liječenje pedijatrijskih bolesnika vidjeti dio 4.4.

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

Mučnina (57%), proljev (54%), povraćanje (51%) i konstipacija (43%) bile su najčešće prijavljene gastrointestinalne nuspojave svih uzroka u odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili s ROS1-pozitivnim NSCLC-om. Većina tih događaja bila je blage do umjerene težine. Medijan vremena do nastupa mučnine i povraćanja bio je 3 dana a učestalost tih događaja je opadala nakon 3 tjedna liječenja. Medijan vremena do nastupa proljeva i konstipacije bili su 13 odnosno 17 dana. Potporno liječenje proljeva i konstipacije treba obuhvaćati primjenu standardnih antidijaroika, odnosno laksativa.

U kliničkim ispitivanjima odraslih bolesnika s NSCLC-om liječenih s krizotinibom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnih perforacija. Bilo je izvješća o smrtnim slučajevima gastrointestinalnih perforacija tijekom uporabe krizotiniba nakon stavljanja u promet (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima su povraćanje (77%), proljev (69%), mučnina (71%), bol u abdomenu (43%) i konstipacija (31%) bile najčešće prijavljene gastrointestinalne nuspojave svih uzroka u 110 pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora liječenih krizotinibom. Kod navedenih bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om liječenih krizotinibom su povraćanje (95%), proljev (85%), mučnina (83%), bol u abdomenu (54%) i konstipacija (34%) bile najčešće prijavljene gastrointestinalne nuspojave svih uzroka (vidjeti dio 4.4). Krizotinib može uzrokovati teške gastrointestinalne toksičnosti u pedijatrijskih bolesnika s ALCL-om ili IMT-om (vidjeti dio 4.4).

Produljenje QT-intervala

Produljenje QT-intervala može dovesti do aritmija što je faktor rizika za iznenadnu smrt. Produljenje QT-intervala može se klinički manifestirati kao bradikardija, omaglica i sinkopa. Poremećaji elektrolita, dehidracija i bradikardija mogu dodatno povećati rizika produljenja QTc-intervala i zbog toga se preporučuje periodičko praćenje EKG-a i razine elektrolita u bolesnika sa gastrointestinalnom toksičnošću (vidjeti dio 4.4).

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

U ispitivanjima u odraslih bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, zabilježen je QTcF (QT interval korigiran prema Fridericijevoj metodi) ≥ 500 msec u 34 (2,1%) od 1619 bolesnika s najmanje jednim EKG snimanjem nakon početka ispitivanja, a najveći porast u odnosu na početnu vrijednost QTcF za ≥ 60 msec opažen je u 79 (5,0%) od 1585 bolesnika s početnim i barem 1 EKG snimanjem nakon početka ispitivanja. Produljenje QT-intervala na EKG-u stupnja 3 ili 4 svih uzroka prijavljeno je u 27 (1,6%) od 1722 bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2).

U podispitivanju EKG-a u odraslih bolesnika, s jednom skupinom bolesnika (vidjeti dio 5.2), provedenom slijepim ručnim mjerenjima EKG-a, kod 11 (21%) bolesnika opaženo je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QTcF-intervala ≥ 30 do < 60 msec, a kod jednog bolesnika (2%) opaženo je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QTcF-intervala od ≥ 60 msec. Niti jedan

bolesnik nije imao maksimalnu vrijednost $QTcF \geq 480$ msek. Analiza središnje tendencije pokazala je da je najveća srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti $QTcF$ -intervala bila 12,3 msek (95% CI 5,1-19,5 msek, srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata [LS] iz analize varijance [ANOVA]) i javila se 6 sati nakon doze 1. dana 2. ciklusa. Sve gornje granice 90%-tnog CI za srednju vrijednost promjene dobivenu metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početne vrijednosti $QTcF$ -intervala u svim vremenskim točkama 1. dana 2. ciklusa bile su < 20 msek.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u 110 pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora produljenje QT-intervalu na EKG-u zabilježeno je u 4% bolesnika.

Bradikardija

Treba pažljivo razmotriti istodobnu primjenu lijekova povezanih s bradikardijom. Bolesnici kod kojih se razvije simptomatska bradikardija trebaju se liječiti u skladu s preporukama u dijelovima Prilagodba doze i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 i 4.5).

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

U ispitivanjima s krizotinibom u odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, bradikardija svih uzroka javila se u 219 (13%) od 1722 bolesnika liječena krizotinibom. Većina događaja bila je blage težine. Ukupno 259 (16%) od 1666 bolesnika s najmanje 1 procenom vitalnih znakova nakon početka ispitivanja, imalo je srčanu frekvenciju < 50 otkucaja u minuti.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u 110 pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora bradikardija svih uzroka zabilježena je u 14% bolesnika, uključujući bradikardiju stupnja 3 u 1% bolesnika.

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

Potrebno je nadzirati bolesnike s plućnim simptomima koji ukazuju na intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis. Treba isključiti druge moguće uzroke IBP-a/pneumonitisa (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

Teška, po život opasna ili smrtonosna IBP/pneumonitis može se javiti u bolesnika liječenih krizotinibom. U ispitivanjima u odraslih bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om (N=1722), 50 (3%) bolesnika liječenih krizotinibom imalo je bilo koji stupanj IBP-a svih uzroka uključujući 18 (1%) bolesnika sa stupnjem 3 ili 4, te 8 ($< 1\%$) bolesnika sa smrtnim slučajem. Prema ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om (N=1669), 20 (1,2%) bolesnika je imalo IBP/pneumonitis, uključujući 10 ($< 1\%$) bolesnika sa smrtnim slučajem. Ti su slučajevi općenito nastupili unutar 3 mjeseca nakon započinjanja liječenja.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora IBP/pneumonitis zabilježen je u 1 bolesnika (1%) te je bila riječ o pneumonitisu stupnja 1.

Učinci na vid

Preporučuje se oftalmološki pregled ako poremećaj vida ne prolazi ili se pogoršava. U pedijatrijskih bolesnika potrebno je obaviti oftalmološke preglede na početku ispitivanja te kontrolne oftalmološke preglede (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u odraslih bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om (N=1722). Ispad vidnog polja stupnja 4 s gubitkom vida prijavljen je kod 4 (0,2 %) bolesnika. Optička atrofija i poremećaj vidnog živca prijavljeni su kao mogući uzroci gubitka vida (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji vida svih uzroka i svih stupnjeva težine, najčešće oštećenje vida, fotopsija, zamagljen vid i leteće mutnine u vidnom polju, javili su se kod 1084 (63 %) od 1722 odraslih bolesnika liječenih krizotinibom. Od 1084 bolesnika koji su imali poremećaj vida, 95% njih imalo je događaje koji su bili umjereno teški. U sedam (0,4%) bolesnika liječenje je privremeno prekinuto, a u 2 (0,1%) bolesnika došlo je do smanjenja doze povezanog s poremećajem vida. Nije došlo do trajnog prekida liječenja povezanog s poremećajem vida niti kod jednog od 1722 bolesnika liječenih krizotinibom.

Na temelju upitnika Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK), odrasli bolesnici liječeni krizotinibom u Ispitivanju 1007 i Ispitivanju 1014 prijavili su višu incidenciju poremećaja vida u usporedbi s bolesnicima liječenima kemoterapijom. Poremećaj vida općenito je nastupio u prvom tjednu primjene lijeka. Većina bolesnika (> 50%) u skupini koja je primala krizotinib u randomiziranim ispitivanjima faze 3, 1007 i 1014, prijavila je poremećaje vida, oni su se javljali učestalošću od 4 do 7 dana svakog tjedna, trajali su do 1 minute i imali su blagi utjecaj, ili nisu imali utjecaj (bodovi 0 do 3 od najviše 10 bodova) na dnevne aktivnosti kako je zabilježeno u upitniku VSAQ-ALK.

Oftalmološko podispitivanje u kojem su korištene određene oftalmološke procjene u određenim vremenskim točkama provedeno je na 54 odrasla bolesnika s NSCLC-om, koji su primali krizotinib od 250 mg dvaput dnevno. Trideset i osam (70,4%) od 54 bolesnika doživjelo je štetan događaj svih uzroka nastao tijekom liječenja iz skupine poremećaja oka prema klasifikaciji organskih sustava, od čega je 30 bolesnika pristupilo oftalmološkim pregledima. Od tih 30 bolesnika, oftalmološki poremećaj bilo kojeg oblika prijavljen je u 14 (36,8%) bolesnika, a u 16 (42,1%) bolesnika nije bilo nalaza oftalmološkog poremećaja. Najčešći nalazi odnosili su se na biomikroskopski pregled slit lampom (21,1%), fundoskopiju (15,8%) i vidnu oštrinu (13,2%). Prethodno postojeći oftalmološki poremećaji i istodobno postojeća zdravstvena stanja koja bi mogla pridonijeti oftalmološkim nalazima zabilježena su kod mnogo bolesnika, te se nije mogla uspostaviti uvjerljiva uzročno-posljedična veza s krizotinibom. Nisu zabilježeni nalazi povezani s brojem stanica u očnoj vodici i procjenom opalesciranja očne vodice u prednjoj očnoj komori pri prosvjetljavanju. Čini se da nijedna smetnja vida povezana s krizotinibom nije bila povezana s promjenama u najboljoj korigiranoj vidnoj oštrini, staklovini, mrežnici ili optičkom živcu.

Kod odraslih bolesnika s novim nastupom gubitka vida stupnja 4, potrebno je prekinuti liječenje krizotinibom i napraviti oftalmološki pregled.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u 110 pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora poremećaj vida zabilježen je u 48 (44%) bolesnika. Najčešći simptomi vezani za vid bili su zamagljen vid (20%) i oštećenje vida (11%).

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u 41 bolesnika s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om poremećaj vida je zabilježen u 25 (61%) bolesnika. Od navedenih pedijatrijskih bolesnika u kojih su se pojavili poremećaji vida, u jednog bolesnika s IMT-om javio se miopni poremećaj optičkog živca stupnja 3, koji je na početku ispitivanja bio stupnja 1. Najčešći simptomi povezani s vidom bili su: zamagljen vid (24%), oštećenje vida (20%), fotopsija (17%) i leteće mutnine u vidnom polju (15%). Svi su bili stupnja 1 ili 2.

Učinci na živčani sustav

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

Neuropatija svih uzroka nastala tijekom liječenja, kako je definirana u Tablici 9, javila se u 435 (25%) od 1722 odrasla bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om liječenih krizotinibom. U ovim je ispitivanjima vrlo često prijavljena i disgeuzija, a bila je prvenstveno stupnja težine 1.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u 110 pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora neuropatija i disgeuzija su zabilježene u 26% odnosno 9% bolesnika.

Bubrežna cista

U bolesnika u kojih se razviju bubrežne ciste treba razmotriti povremene kontrole oslikavanjem i analizom mokraće.

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

Kompleksne bubrežne ciste svih uzroka pojavile su se u 52 (3%) od 1722 odrasla bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om liječena krizotinibom. U nekih bolesnika opažena je lokalna invazija cisti izvan bubrega.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u 110 pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora nije prijavljena bubrežna cista.

Neutropenija i leukopenija

Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku, kako je klinički indicirano, a pretrage treba češće ponavljati ako se uoče odstupanja stupnja 3 ili 4 ili ako nastupi vrućica ili infekcija. Za bolesnike u kojih dođe do hematoloških laboratorijskih odstupanja, vidjeti dio 4.2.

Odrasli bolesnici s NSCLC-om

U ispitivanjima u odraslih bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om (N=1722), neutropenija stupnja 3 ili 4 opažena je u 212 (12%) bolesnika liječenih krizotinibom. Medijan vremena do nastupa neutropenije bilo kojeg stupnja bio je 89 dana. Neutropenija je bila povezana sa smanjenjem doze ili trajnim prekidom liječenja kod 3%, odnosno < 1% bolesnika. U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom, febrilna neutropenija javila se u manje od 0,5% bolesnika.

U ispitivanjima u odraslih bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om (N=1722), leukopenija stupnja 3 ili 4 opažena je u 48 (3%) bolesnika liječenih krizotinibom. Medijan vremena do nastupa leukopenije bilo kojeg stupnja bio je 85 dana. Leukopenija je bila povezana sa smanjenjem doze kod < 0,5% bolesnika i niti u jednog bolesnika nije bilo trajnog prekida liječenja povezanog s leukopenijom.

U kliničkim ispitivanjima krizotiniba u odraslih bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, pomaci prema smanjenjima leukocita i neutrofila stupnja 3 ili 4 opaženi su s učestalosti od 4%, odnosno 13%.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u 110 pedijatrijskih bolesnika s raznim vrstama tumora neutropenija je zabilježena u 71% bolesnika, uključujući neutropeniju stupnja 3 ili 4 koja je opažena u 58 bolesnika (53%). Febrilna neutropenija se pojavila u 4 bolesnika (3,6%). Leukopenija je zabilježena u 63% bolesnika, uključujući leukopeniju stupnja 3 ili 4 koja je opažena u 18 bolesnika (16%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Liječenje predoziranja ovim lijekom sastoji se od općih potpornih mjera. Ne postoji protulijek za XALKORI.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01ED01.

Mehanizam djelovanja

Krizotinib je selektivan malomolekulski inhibitor ALK receptorske tirozin kinaze (RTK) i njezinih onkogenih inačica (tj. ALK-inačica nastalih fuzijom i odabranih mutacija ALK-a). Krizotinib je također inhibitor receptorske tirozin kinaze hepatocitnog faktora rasta (engl. *hepatocyte growth factor receptor*, HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) i RON (franc. *Recepteur d'Origine Nantaïs*). U biokemijskim je testovima krizotinib pokazao inhibiciju kinazne aktivnosti ALK, ROS1 i c-Met ovisno o koncentraciji, dok je u staničnim testovima inhibirao fosforilaciju i modulirao o kinazi ovisne fenotipove. Krizotinib je pokazao snažno i selektivno djelovanje na inhibiciju rasta te je poticao apoptozu u tumorskim staničnim linijama koje su sadržavale ALK-inačice nastale fuzijom (uključujući *echinoderm microtubule-associated protein-like 4* [EML4]-ALK i nukleofosmin [NPM]-ALK), ROS1-inačice nastale fuzijom ili koje su sadržavale amplifikacije lokusa gena za ALK ili MET. Krizotinib je dokazao djelotvornost protiv tumora, uključujući izraženo citoreduktivno antitumorsko djelovanje, u miševa s tumorskim ksenograftima koji su izražavali proteine ALK-inačica nastalih fuzijom. Antitumorska djelotvornost krizotiniba bila je ovisna o dozi i odgovarala je farmakodinamičkoj inhibiciji fosforilacije proteina ALK-inačica nastalih fuzijom (uključujući EML4-ALK i NPM-ALK) u tumorima *in vivo*. Krizotinib je također iskazao izraženu antitumorsku aktivnost u ispitivanju ksenografta u miševa u kojih su tumori izazvani primjenom panela NIH-3T3 staničnih linija modificiranih kako bi eksprimirale ključne ROS1-fuzije identificirane kod ljudskih tumora. Antitumorska djelotvornost krizotiniba bila je ovisna o dozi i pokazala je korelaciju s inhibicijom ROS1 fosforilacije *in vivo*. *In vitro* ispitivanja na 2 stanične linije dobivene iz ALCL-a (SU-DHL-1 i Karpas-299, od kojih obje sadrže NPM-ALK) pokazale su da je krizotinib mogao izazvati apoptozu, dok je na stanicama Karpas-299 krizotinib inhibirao proliferaciju i signalni put posredovan ALK-om pri klinički dostižnim dozama. *In vivo* podaci dobiveni u modelu Karpas-299 pokazali su potpunu regresiju tumora pri dozi od 100 mg/kg primijenjenoj jedanput na dan.

Klinička ispitivanja

Prethodno neliječeni ALK-pozitivni uznapredovali NSCLC –randomizirano Ispitivanje 1014 faze 3
Djelotvornost i sigurnost krizotiniba u liječenju bolesnika s ALK-pozitivnim, metastatskim NSCLC-om, koji nisu primili prethodno sustavno liječenje za uznapredovalu bolest, dokazane su u globalnom, randomiziranom, otvorenom Ispitivanju 1014.

Potpuna analiza populacije uključivala je 343 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, kako je utvrđeno testom fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) prije randomizacije: 172 bolesnika bila su randomizirana u skupinu krizotiniba, a 171 bolesnik u kemoterapijsku skupinu (pemetreksed + karboplatin ili cisplatin; do 6 ciklusa liječenja). Demografska obilježja i obilježja bolesti ukupne ispitivane populacije bila su: 62% žene, medijan dobi 53 godina, početno opće stanje prema ljestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ili 1 (95%), 51% bijelci i 46% azijati, 4% trenutni pušači, 32% bivši pušači i 64% nikad nisu pušili. Obilježja bolesti ukupne ispitivane populacije bila su: metastatska bolest u 98% bolesnika, 92% tumora bolesnika po histološkom tipu bilo je klasificirano kao adenokarcinom, a 27% bolesnika imalo je moždane metastaze.

Bolesnici su mogli nastaviti liječenje krizotinibom nakon vremena progresije bolesti definirane prema Kriterijima procjene odgovora kod solidnih tumora (RECIST), prema odluci ispitivača, ako je bolesnik još uvijek imao kliničku korist. Šezdeset pet od 89 (73%) bolesnika liječenih krizotinibom i 11 od 132 (8,3%) bolesnika liječenih kemoterapijom nastavilo je liječenje najmanje 3 tjedna nakon objektivne progresije bolesti. Bolesnici randomizirani u kemoterapijsku skupinu mogli su preći u skupinu krizotiniba nakon što je progresija bolesti definirana RECIST-om potvrđena neovisnom radiološkom procjenom (engl. *independent radiology review*, IRR). Sto četrdeset i četiri (84%) bolesnika u skupini koja je primala kemoterapiju primilo je nakon toga liječenje krizotinibom.

Krizotinib je značajno produžio preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), što je bio primarni cilj ispitivanja, u usporedbi s kemoterapijom koja je procijenjena IRR-om. Korist krizotiniba za PFS bila je konzistentna u podskupinama svih početnih obilježja bolesnika kao što su dob, spol, rasa, pušački status, vrijeme od dijagnoze, opće stanje prema ljestvici ECOG i prisutnost moždanih metastaza. Opaženo je brojčano poboljšanje ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u bolesnika liječenih krizotinibom, iako to poboljšanje nije bilo statistički značajno. Podaci o djelotvornosti u Ispitivanju 1014 faze 3 sažeti su u Tablici 11, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na Slici 1, odnosno 2.

Tablica 11: Podaci djelotvornosti u randomiziranom Ispitivanju 1014 faze 3 (potpuna analiza populacije) u bolesnika s prethodno neliječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om*

Parametar odgovora	krizotinib N=172	kemoterapija N=171
Preživljenje bez progresije bolesti (na temelju IRR-a)		
Broj s događajem, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Medijan PFS-a u mjesecima (95% CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
HR (95% CI) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
p-vrijednost ^c	<0,0001	
Ukupno preživljenje ^d		
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Medijan OS-a u mjesecima (95% CI)	ND (45,8; ND)	47,5 (32,2; ND)
HR (95% CI) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
p-vrijednost ^c	0,0489	
12-mjesečna vjerojatnost preživljenja, ^d % (95% CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
18-mjesečna vjerojatnost preživljenja, ^d % (95% CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
48-mjesečna vjerojatnost preživljenja, ^d % (95% CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Stopa objektivnog odgovora (na temelju IRR-a)		
Stopa objektivnog odgovora % (95% CI)	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
p-vrijednost ^f	<0,0001	
Trajanje odgovora		
Mjeseci ^g (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Kratice: CI= interval pouzdanosti; HR= omjer hazarda; IRR= neovisna radiološka procjena; N/n=broj bolesnika; ND= nije dostignuto; PFS= preživljenje bez progresije bolesti; ORR=stopa objektivnog odgovora; OS= ukupno preživljenje.

* PFS, stopa objektivnog odgovora i trajanje odgovora temelje se na podacima zaključnog datuma prikupljanja, 30. studenog 2013.; OS se temelji na podacima prikupljenim do datuma zadnjeg posjeta zadnjeg bolesnika, 30. studenog 2016. i na medijanu praćenja od približno 46 mjeseci.

a. Medijan PFS vremena bio je 6,9 mjeseci (95% CI: 6,6; 8,3) za pemetreksed/cisplatin (HR= 0,49; p-vrijednost < 0,0001 za krizotinib u usporedbi s pemetreksedom/cisplatinom) i 7,0 mjeseca (95% CI: 5,9; 8,3) za pemetreksed/karboplatin (HR= 0,45; p-vrijednost < 0,0001 za krizotinib u usporedbi s pemetreksedom/karboplatinom).

b. Na temelju Coxove stratificirane analize proporcionalnih hazarda.

c. Na temelju stratificiranog log-rang testa (1-stranog).

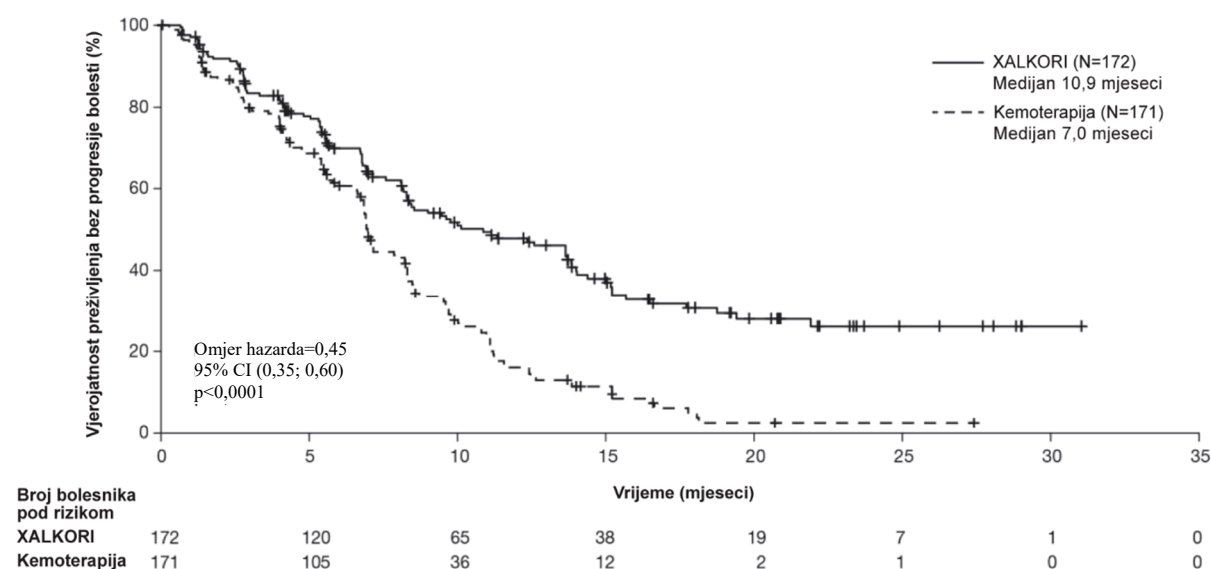
d. Ažurirano na temelju konačne analize OS-a. OS analiza nije prilagođena za potencijalno zbunjujuće učinke križne zamjene (144 [84%] bolesnika u skupini koja je primala kemoterapiju naknadno je liječeno krizotinibom).

e. Stope objektivnog odgovora (ORR) bile su 47% (95% CI: 37, 58) za pemetreksed/cisplatin (p-vrijednost < 0,0001 u usporedbi s krizotinibom) i 44% (95% CI: 32, 55) za pemetreksed/karboplatin (p-vrijednost < 0,0001 u usporedbi s krizotinibom).

f. Na temelju stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa (2-stranog).

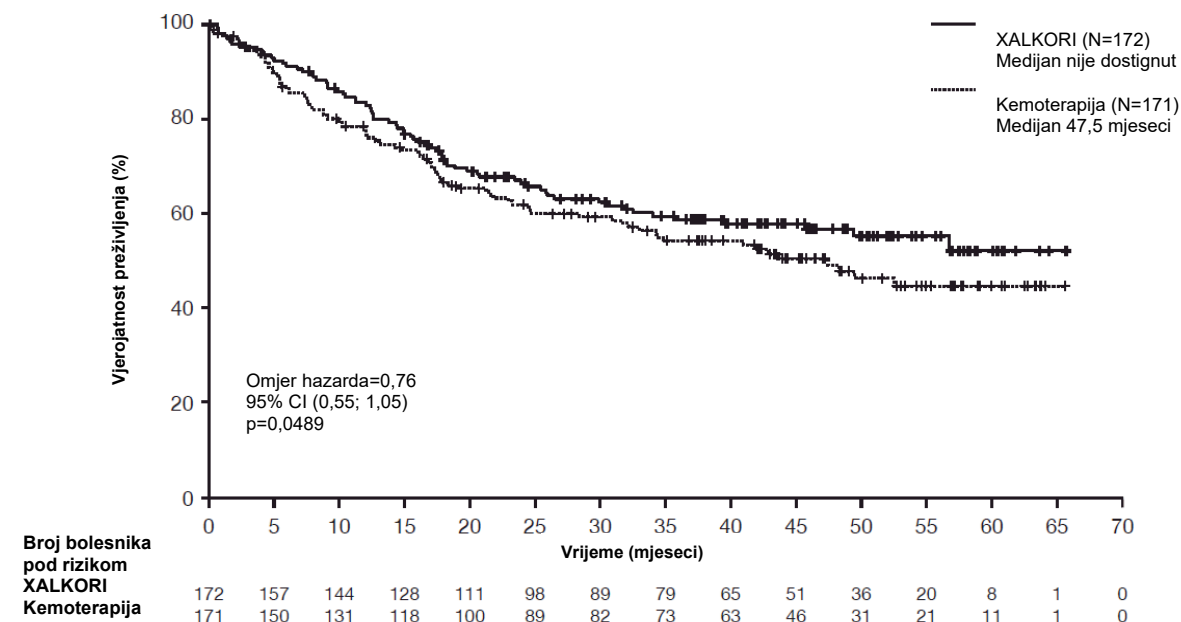
g. Procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom.

Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje za preživljenje bez progresije (na temelju IRR-a) po liječenoj skupini u randomiziranom Ispitivanju 1014 faze 3 (potpuna analiza populacije) u bolesnika s prethodno neliječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om



Kratice: CI=interval pouzdanosti; N=broj bolesnika; p=p-vrijednost.

Slika 2. Kaplan-Meierove krivulje za ukupno preživljenje po liječenoj skupini u randomiziranom Ispitivanju 1014 faze 3 (potpuna analiza populacije) u bolesnika s prethodno neliječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om



Kratice: CI=interval pouzdanosti; N=broj bolesnika; p=p-vrijednost.

Za bolesnike s prethodno liječenim metastazama na mozgu na početku ispitivanja, medijan intrakranijalnog vremena do progresije bolesti (IC-TTP) bio je 15,7 mjeseci u skupini krizotiniba (N=39) i 12,5 mjeseci u kemoterapijskoj skupini (N=40) (HR=0,45 [95% CI: 0,19; 1,07]; 1-strana p-vrijednost=0,0315). Za bolesnike bez moždanih metastaza na početku ispitivanja, medijan IC-TTP

nije dostignut u skupini krizotiniba (N=132) ili kemoterapijskoj skupini (N=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33; 1,45]; 1-strana p-vrijednost=0,1617).

Simptomi koje su prijavili bolesnici i globalna kvaliteta života prikupljeni su upitnikom EORTC QLQ-C30 i njegovim modulom za rak pluća (EORTC QLQ-LC13). Ukupno 166 bolesnika u skupini krizotiniba i 163 bolesnika u kemoterapijskoj skupini ispunilo je upitnike EORTC QLQ-C30 i LC13 na početku ispitivanja i najmanje jedanput nakon početnog posjeta. Značajno veće poboljšanje u globalnoj kvaliteti života zapaženo je u skupini krizotiniba u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (ukupna razlika u promjeni u odnosu na početne bodove 13,8; p-vrijednost < 0,0001).

Vrijeme do pogoršanja bilo je unaprijed određeno kao prva pojava povećanja ≥ 10 bodova u odnosu na početne vrijednosti u simptomima boli u prsištu, kašlja ili dispneje kao što je procijenjeno upitnikom EORTC QLQ-LC13.

Krizotinib je imao povoljan učinak na simptome tako što je značajno produljio vrijeme do pogoršanja u usporedbi s kemoterapijom (medijan 2,1 mjeseca naspram 0,5 mjeseca; HR=0,59; 95% CI: 0,45; 0,77; prilagođen log-rang 2-strani prema Hochbergu p-vrijednost=0,0005).

Prethodno liječeni ALK-pozitivni uznapredovali NSCLC – randomizirano Ispitivanje 1007 faze 3
Djelotvornost i sigurnost krizotiniba u liječenju bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC-om, koji su primali prethodno sustavno liječenje za uznapredovalu bolest, dokazane su u globalnom, randomiziranom, otvorenom Ispitivanju 1007.

Potpuna analiza populacije uključivala je 347 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, kako je utvrđeno testom fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) prije randomizacije. Sto sedamdeset tri (173) bolesnika bilo je randomizirano u skupinu krizotiniba i 174 bolesnika u kemoterapijsku skupinu (pemetreksed ili docetaksel). Demografska obilježja i obilježja bolesti ukupne ispitivane populacije bila su: 56% žene, medijan dobi 50 godina, početno opće stanje prema ljestvici ECOG 0 (39%) ili 1 (52%), 52% bijelci i 45% azijati, 4% trenutni pušači, 33% bivši pušači, 63% nikad nisu pušili, metastatska bolest u 93% slučajeva i 93% tumora klasificirano po histološkom tipu kao adenokarcinom.

Bolesnici su mogli nastaviti liječenje nakon vremena progresije bolesti definirane RECIST-om prema odluci ispitivača ako se smatralo da bolesnik ima kliničku korist. Pedeset osam od 84 (69%) bolesnika liječenih krizotinibom, i 17 od 119 (14%) bolesnika liječenih kemoterapijom, nastavilo je liječenje najmanje 3 tjedna nakon objektivne progresije bolesti. Bolesnici randomizirani za kemoterapiju mogli su preći u skupinu koja je primala krizotinib nakon što je IRR-om potvrđena progresija bolesti definirana RECIST-om.

Krizotinib je značajno produljio PFS, primarni cilj ispitivanja, u usporedbi s kemoterapijom prema procjeni IRR-om. Korist krizotiniba za PFS bila je konzistentna u podskupinama svih početnih obilježja bolesnika kao što su dob, spol, rasa, pušački status, vrijeme od dijagnoze, opće stanje prema ljestvici ECOG, prisutnost moždanih metastaza i prethodno liječenje inhibitorom tirozin kinaze EGFR-a.

Podaci o djelotvornosti u Ispitivanju 1007 navedeni su u Tablici 12, a Kaplan-Meierove krivulje PFS-a i OS-a prikazane su u Slici 3, odnosno 4.

Tablica 12. Podaci djelotvornosti u randomiziranom Ispitivanju 1007 faze 3 (potpuna analiza populacije) u bolesnika s prethodno liječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om*

Parametar odgovora	krizotinib N=173	kemoterapija N=174
Preživljenje bez progresije bolesti (na temelju IRR-a)		
Broj s događajem, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Vrsta događaja, n (%)		
Progresivna bolest	84 (49%)	119 (68%)
Smrt bez objektivne progresije	16 (9%)	8 (5%)
Medijan PFS-a u mjesecima (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95% CI) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
p-vrijednost ^c	< 0,0001	
Ukupno preživljenje ^d		
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Medijan OS-a u mjesecima (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
p-vrijednost ^c	0,1145	
6-mjesečna vjerojatnost preživljenja ^e , % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
1-godišnja vjerojatnost preživljenja ^e , % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Stopa objektivnog odgovora (na temelju IRR-a)		
Stopa objektivnog odgovora % (95% CI)	65% (58; 72)	20% ^f (14; 26)
p-vrijednost ^g	< 0,0001	
Trajanje odgovora		
Medijan ^e , mjeseci (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Kratice: CI= interval pouzdanosti; HR=omjer hazarda; IRR=neovisna radiološka procjena; N/n=broj bolesnika; PFS=preživljenje bez progresije bolesti; ORR=stopa objektivnog odgovora; OS=ukupno preživljenje.

*PFS, stopa objektivnog odgovora i trajanje odgovora temelje se na podacima zaključnog datuma prikupljanja podataka od 30. ožujka 2012.; OS se temelji na podacima zaključnog datuma prikupljanja podataka od 31. kolovoza 2015.

^a. Medijan vremena PFS-a bio je 4,2 mjeseca (95% CI: 2,8; 5,7) za pemetreksed (HR=0,59; p-vrijednost=0,0004 za krizotinib u usporedbi s pemetreksedom) i 2,6 mjeseca (95% CI: 1,6; 4,0) za docetaksel (HR=0,30; p-vrijednost < 0,0001 za krizotinib u usporedbi s docetakselom).

^b. Na temelju Coxove stratificirane analize proporcionalnih hazarda.

^c. Na temelju stratificiranog log-rang testa (1-stranog).

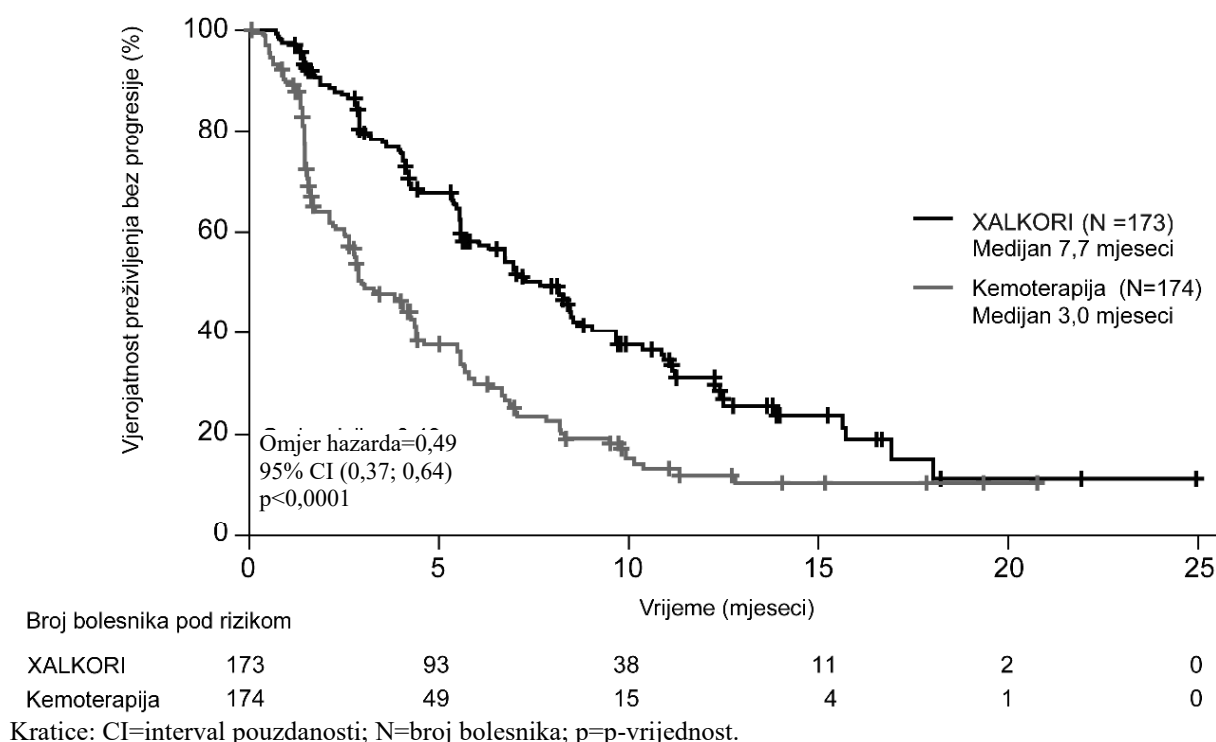
^d. Ažurirano na temelju konačne analize OS-a. Konačna analiza OS-a nije prilagođena za potencijalno zbunjujuće učinke križne zamjene (154 [89%] bolesnika primilo je naknadno liječenje krizotinibom).

^e. Procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom.

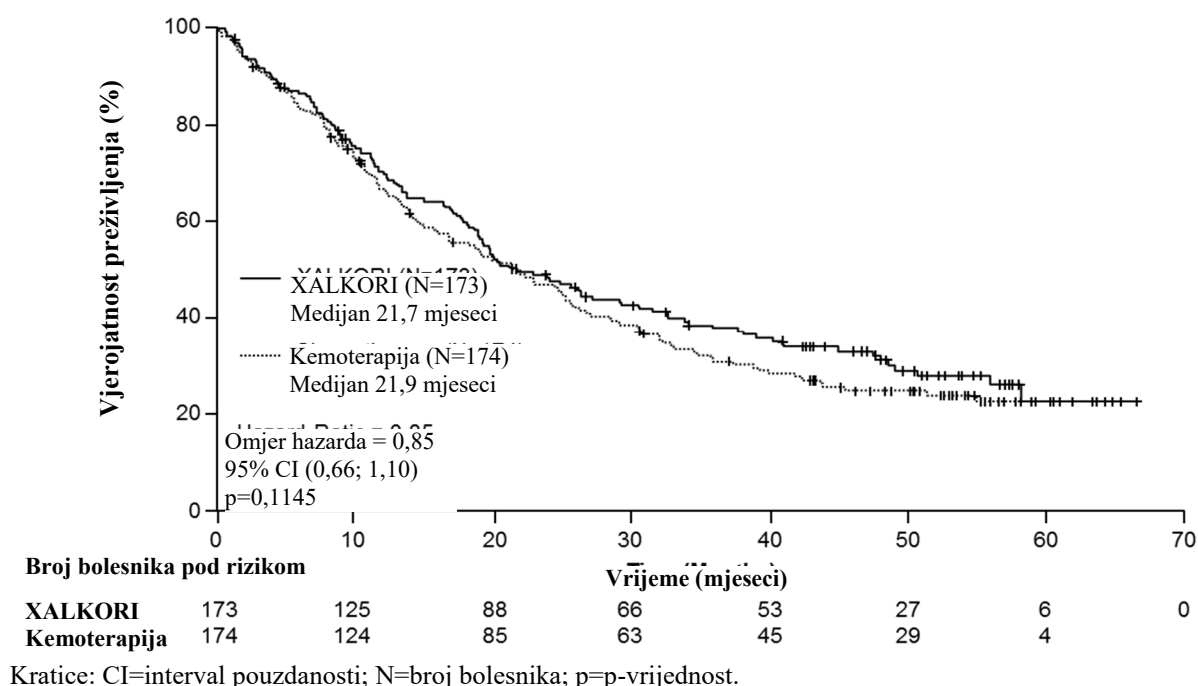
^f. Stope objektivnog odgovora (ORR) bile su 29% (95% CI: 21, 39) za pemetreksed (p-vrijednost < 0,0001 u usporedbi s krizotinibom) i 7% (95% CI: 2, 16) za docetaksel (p-vrijednost < 0,0001 u usporedbi s krizotinibom).

^g. Na temelju stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa (2-stranog).

Slika 3. Kaplan-Meierove krivulje za preživljenje bez progresije (na temelju IRR-a) po liječenoj skupini u randomiziranom Ispitivanju 1007 faze 3 (potpuna analiza populacije) u bolesnika s prethodno liječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om



Slika 4. Kaplan-Meierove krivulje za ukupno preživljenje po liječenoj skupini u randomiziranom Ispitivanju 1007 faze 3 (potpuna analiza populacije) u bolesnika s prethodno liječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om



Pedeset dva (52) bolesnika liječena krizotinibom i 57 bolesnika liječena kemoterapijom s prethodno liječenim ili neliječnim asimptomatskim metastazama na mozgu bilo je uključeno u randomiziranom Ispitivanju 1007 faze 3. Intrakranijalna stopa kontrole bolesti (IC-DCR) nakon 12 tjedna bila je 65% i 46% za bolesnike liječene krizotinibom, odnosno kemoterapijom.

Simptomi koje su prijavili bolesnici i globalna kvaliteta života prikupljeni su upitnikom EORTC QLQ-C30 i njegovim modulom za rak pluća (EORTC QLQ-LC13) na početku ispitivanja (1. dan 1. ciklusa) i 1. dana svakog naknadnog ciklusa liječenja. Ukupno 162 bolesnika u skupini krizotiniba i 151 bolesnika u kemoterapijskoj skupini ispunilo je upitnike EORTC QLQ-C30 i LC-13 na početku ispitivanja i najmanje 1 nakon početnog posjeta.

Krizotinib je ostvario korist na simptome tako što je značajno produljio vrijeme do pogoršanja (medijan 4,5 mjeseci naspram 1,4 mjeseca) kod bolesnika koji su prijavili simptome boli u prsištu, dispneje ili kašlja, u usporedbi s kemoterapijom (omjer hazarda 0,50; 95% CI: 0,37; 0,66; log-rang prilagođen 2-strani prema Hochbergu p -vrijednost < 0,0001).

Krizotinib je pokazao značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s kemoterapijom kod alopecije (Ciklusi od 2. do 15.; p -vrijednost < 0,05), kašlja (Ciklusi od 2. do 20.; p -vrijednost < 0,0001), dispneje (Ciklusi od 2. do 20.; p < 0,0001), hemoptize (Ciklusi od 2. do 20.; p -vrijednost < 0,05), boli u ruci ili ramenu (Ciklusi od 2. do 20.; p -vrijednost < 0,0001), boli u prsištu (Ciklusi od 2. do 20.; p -vrijednost < 0,0001) i boli u drugim predjelima (Ciklusi od 2. do 20.; p -vrijednost < 0,05). Krizotinib je rezultirao značajno manjim pogoršanjem u odnosu na početne vrijednosti kod periferne neuropatije (Ciklusi od 6. do 20.; p -vrijednost < 0,05), disfagije (Ciklusi od 5. do 11.; p -vrijednost < 0,05) i boli u ustima (Ciklus od 2. do 20.; p -vrijednost < 0,05) u usporedbi s kemoterapijom.

Krizotinib je pokazao korist za ukupnu opću kvalitetu života sa značajnim poboljšanjem u odnosu na početne vrijednosti opaženim u skupini krizotiniba u usporedbi s kemoterapijskom skupinom (Ciklusi od 2. do 20.; p -vrijednost < 0,05).

Ispitivanja s jednom skupinom kod ALK-pozitivnog uznapredovalog NSCLC-a

Primjena krizotiniba kao jedinog lijeka u liječenju ALK-pozitivnog uznapredovalog NSCLC-a ispitana je u dva multinacionalna ispitivanja s jednom skupinom bolesnika (Ispitivanja 1001 i 1005). Među bolesnicima uključenima u ta ispitivanja, bolesnici opisani u nastavku prethodno su primali sustavnu terapiju za liječenje lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost u oba je ispitivanja bila objektivna stopa odgovora (ORR) prema kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST).

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka za analize PFS i ORR u Ispitivanje 1001 uključeno je ukupno 149 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om, uključujući 125 prethodno liječenih bolesnika s ALK-pozitivnim, uznapredovalim NSCLC-om. Demografska obilježja i obilježja bolesti bila su: 50% žene, medijan dobi 51 godina, početno opće stanje prema ljestvici ECOG 0 (32%) ili 1 (55%), 61% bijelci i 30% azijati, manje od 1% trenutni pušači, 27% bivši pušači, 72% nikad nisu pušili, metastatska bolest u 94% slučajeva i 98% tumora klasificirano je po histološkom tipu kao adenokarcinom. Medijan trajanja liječenja iznosio je 42 tjedna.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka za analize PFS i ORR, u ispitivanje 1005 ukupno 934 bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om liječeno je krizotinibom. Demografska obilježja i obilježja bolesti bila su: 57% žene, medijan dobi 53 godina, početno opće stanje prema ljestvici ECOG 0/1 (82%) ili 2/3 (18%), 52% bijelci i 44% azijati, 4% trenutni pušači, 30% bivši pušači, 66% nikad nisu pušili, metastatska bolest u 92% slučajeva i 94% tumora klasificirano je po histološkom tipu kao adenokarcinom. Medijan trajanja liječenja tih bolesnika iznosio je 23 tjedna. Bolesnici su mogli nastaviti liječenje nakon vremena progresije bolesti definirane RECIST-om, prema odluci ispitivača. Sedamdeset sedam od 106 bolesnika (73%) nastavilo je liječenje krizotinibom najmanje 3 tjedna nakon objektivne progresije bolesti.

U Tablici 13 prikazani su podaci o djelotvornosti u Ispitivanjima 1001 i 1005.

Tablica 13. Rezultati djelotvornosti u ALK-pozitivnom, uznapredovalom NSCLC-u u Ispitivanjima 1001 i 1005

Parametar djelotvornosti	Ispitivanje 1001	Ispitivanje 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a
Stopa objektivnog odgovora ^b [% (95% CI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Vrijeme do postizanja tumorskog odgovora [medijan (raspon)] u tjednima	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Trajanje odgovora ^c [medijan (95% CI)] u tjednima	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Preživljenje bez progresije bolesti ^c [medijan (95% CI)] u mjesecima	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^d
	N=154 ^e	N=905 ^e
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Ukupno preživljenje ^c [medijan (95% CI)] mjeseci	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; N/n=broj bolesnika; PFS=preživljenje bez progresije bolesti.

a. Prema zaključnim datumima prikupljanja podataka 1. lipnja 2011. (Ispitivanje 1001) i 15. veljače 2012. (Ispitivanje 1005).

b. Nije se mogao procijeniti odgovor u 3 bolesnika u Ispitivanju 1001 te u 42 bolesnika u Ispitivanju 1005.

c. Procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom.

d. Podaci o PFS-u i OS-u iz Ispitivanja 1005 uključivali su 807 bolesnika u analizi sigurnosnih podataka populacije utvrđenih testom FISH (zaključni datum prikupljanja podataka 15. veljače 2012.).

e. Prema zaključnom datumu prikupljanja podataka 30. studenog 2013.

ROS1-pozitivni uznapredovali NSCLC

Primjena krizotiniba kao monoterapije u liječenju ROS1-pozitivnog uznapredovalog NSCLC-a ispitana je u multicentričnom, multinacionalnom Ispitivanju 1001 s jednom skupinom bolesnika. Ukupno 53 bolesnika s ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om bilo je uključeno u ispitivanje do zaključnog datuma prikupljanja podataka uključujući 46 bolesnika s prethodno liječenim ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om i ograničeni broj bolesnika (N=7) koji prethodno nisu primali sistemsko liječenje. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je ORR prema RECIST kriterijima. Mjere sekundarnog ishoda uključivale su vrijeme do tumorskog odgovora, trajanje odgovora, preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje. Bolesnici su primali krizotinib od 250 mg peroralno dva puta na dan.

Demografske karakteristike bile su: 57% žene; medijan dobi 55 godina; početno opće stanje prema ECOG ljestvici 0 ili 1 (98%) ili 2 (2%); 57% bijelaca i 40% azijata; 25% bivših pušača i 75% osoba koje nisu nikada pušile. Karakteristike bolesti bile su: 94% metastatska bolest, 96% histologija adenokarcinoma i 13% bez prethodne sistemske terapije za metastatsku bolest.

U ispitivanju 1001, bolesnici su morali imati uznapredovali ROS1-pozitivni uznapredovali NSCLC prije uključivanja u kliničko ispitivanje. Za većinu bolesnika, ROS1-pozitivni NSCLC identificiran je putem FISH-a. Medijan trajanja liječenja iznosio je 22,4 mjeseca (95% CI: 15,0; 35,9). Bilo je 6 potpunih odgovora i 32 parcijalna odgovora za ORR od 72% (95% CI: 58%, 83%). Medijan trajanja odgovora iznosio je 24,7 mjeseci (95% CI: 15,2; 45,3). Pedeset posto objektivnih tumorskih odgovora postignuto je tijekom prvih 8 tjedana liječenja. Medijan PFS-a na zaključni datum prikupljanja podataka iznosio je 19,3 mjeseci (95% CI: 15,2; 39,1). Medijan OS-a na zaključni datum prikupljanja podataka iznosio je 51,4 mjeseca (95% CI: 29,3; nije dosegnuto).

Podaci o djelotvornosti u bolesnika s ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om iz Ispitivanja 1001 nalaze se u Tablici 14.

Tablica 14. Rezultati djelotvornosti za ROS1-pozitivni uznapredovali NSCLC iz ispitivanja 1001

Parametar djelotvornosti	Ispitivanje 1001 N=53 ^a
Stopa objektivnog odgovora [% (95% CI)]	72 (58; 83)
Vrijeme do tumorskog odgovora [medijan (raspon)] u tjednima	8 (4; 104)
Trajanje odgovora ^b [medijan (95% CI)] u mjesecima	24,7 (15,2; 45,3)
Preživljenje bez progresije bolesti ^b [medijan (95% CI)] u mjesecima	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [medijan (95% CI)] mjeseci	51,4 (29,3; NR)

Kratice: CI=interval pouzdanosti; N=broj bolesnika; NR=nije dosegnuto;

OS=ukupno preživljenje.

OS se temelji na medijanu praćenja od približno 63 mjeseca.

a. Prema zaključnom datumu prikupljanja podataka 30. lipnja 2018.

b. Procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom.

Tumor koji histološki nije adenokarcinom

U randomizirana Ispitivanja 1014, odnosno 1007 faze 3 uključen je 21 bolesnik s prethodno neliječenim i 12 bolesnika s prethodno liječenim, uznapredovalim, ALK-pozitivnim NSCLC-om koji po histološkom tipu nije bio adenokarcinom. Podskupine u tim ispitivanjima bile su premale da bi se izvukli pouzdani zaključci. Vrijedno je napomenuti da nijedan bolesnik sa SCC-om po histološkom tipu nije randomiziran u skupinu krizotiniba u Ispitivanju 1007 i da nijedan bolesnik sa SCC-om nije bio uključen u Ispitivanje 1014 zbog režima temeljenog na pemetreksedu koji se koristio kao lijek usporedbe.

Dostupni su podaci za samo 45 bolesnika čiji se odgovor mogao ocijeniti u Ispitivanju 1005, a koji su imali prethodno liječen NSCLC koji nije bio adenokarcinom (uključujući 22 bolesnika sa SCC-om). Djelomičan odgovor zabilježen je u 20 od 45 bolesnika koji su imali NSCLC koji nije bio adenokarcinom za ORR od 44% i 9 od 22 bolesnika sa SCC NSCLC-om za ORR od 41%, što je u oba slučaja manje nego ORR zabilježen u Ispitivanju 1005 (54%) za sve bolesnike.

Ponovno liječenje krizotinibom

Nisu dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti kod ponovnog liječenja krizotinibom u bolesnika koji su dobili krizotinib u prethodnim linijama liječenja.

Starije osobe

Od 171 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om liječenih krizotinibom u randomiziranom Ispitivanju 1014 faze 3, 22 (13%) ih je imalo 65 ili više godina, a od 109 ALK-pozitivnih bolesnika liječenih krizotinibom koji su prešli iz kemoterapijske skupine, 26 (24%) ih je imalo 65 ili više godina. Od 172 ALK-pozitivnih bolesnika liječenih krizotinibom u randomiziranom Ispitivanju 1007 faze 3, 27 (16%) ih je imalo 65 ili više godina. Od 154 odnosno 1063 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om u ispitivanjima 1001 odnosno 1005, s jednom skupinom bolesnika, 22 (14%) odnosno 173 (16%) ih je imalo 65 ili više godina. Kod bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om, učestalost nuspojava bila je općenito slična za bolesnike < 65 godina starosti i bolesnike ≥ 65 godina starosti s izuzetkom edema i konstipacije, koji su prijavljivani s većom učestalošću (razlika ≥ 15%) u Ispitivanju 1014 među bolesnicima liječenima krizotinibom ≥ 65 godina starosti. Niti jedan bolesnik u skupini krizotiniba u randomiziranim Ispitivanjima 1007 i 1014 faze 3 i u Ispitivanju 1005 s jednom skupinom bolesnika nije imao > 85 godina. Od 154 bolesnika u Ispitivanju 1001 s jednom skupinom bolesnika jedan je ALK-pozitivni bolesnik bio u dobi > 85 godina (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2). Od 53 bolesnika s ROS1-pozitivnim NSCLC-om u Ispitivanju 1001 s jednom skupinom bolesnika, 15 (28%) je imalo 65 godina ili više. Nije bilo ROS1-pozitivnih bolesnika starijih od 85 godina u Ispitivanju 1001.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost krizotiniba ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do < 18 godina sa sistemskim ALK-pozitivnim ALCL-om koji je refraktoran ili u relapsu ili u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina s neoperabilnim, rekurentnim ili refraktornim ALK-pozitivnim IMT-om (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nema podataka o sigurnosti ili djelotvornosti liječenja krizotinibom u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine s ALK-pozitivnim ALCL-om ili pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine s ALK-pozitivnim IMT-om.

Pedijatrijski bolesnici s ALK-pozitivnim ALCL-om (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Primjena krizotiniba kao monoterapije u liječenju pedijatrijskih bolesnika sa sistemskim ALK-pozitivnim ALCL-om koji je refraktoran ili u relapsu ispitana je u Ispitivanju 0912 (n=22). Svi obuhvaćeni bolesnici su prethodno primili sistemsko liječenje za svoju bolest: 14 njih je prethodno primilo 1 liniju sistemskog liječenja, 6 njih je prethodno primilo 2 linije sistemskog liječenja, dok je 2 njih prethodno primilo više od 2 linije sistemskog liječenja. Od 22 bolesnika obuhvaćena Ispitivanjem 0912, 2 je prethodno bilo podvrgnuto transplantaciji koštane srži. Trenutno nema dostupnih kliničkih podataka o pedijatrijskim bolesnicima koji su bili podvrgnuti transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica nakon liječenja krizotinibom. Bolesnici s primarnim ili metastatskim tumorima središnjeg živčanog sustava bili su isključeni iz ispitivanja. 22 bolesnika uključena u Ispitivanje 0912 primila su početnu dozu krizotiniba od 280 mg/m² (16 bolesnika) ili 165 mg/m² (6 bolesnika) dvaput na dan. Mjere ishoda djelotvornosti iz Ispitivanja 0912 uključivale su ORR, vrijeme do tumorskog odgovora i trajanje odgovora prema neovisnoj ocjeni podataka. Medijan vremena praćenja bio je 5,5 mjeseci.

Demografske karakteristike bile su: 23% žene; medijan dobi 11 godina; 50% bijelaca i 9% azijata. Početni funkcionalni status izmjeren prema ljestvici Lansky Play Score (bolesnici u dobi ≤ 16 godina) ili ljestvici Karnofsky Performance Score (bolesnici u dobi > 16 godina) iznosio je 100 (50% bolesnika) ili 90 (27% bolesnika). Što se tiče dobi za uključivanje bolesnika u ispitivanje, bila su 4 bolesnika u dobi od 3 do < 6 godina, 11 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i 7 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina. Nijedan bolesnik mlađi od 3 godine nije bio uključen u ispitivanje.

Podaci o djelotvornosti dobiveni neovisnom ocjenom podataka prikazani su u Tablici 15.

Tablica 15. Rezultati djelotvornosti za sistemski ALK-pozitivni ALCL iz Ispitivanja 0912

Parametar djelotvornosti ^a	N=22 ^b
ORR, [% (95% CI)] ^c	86 (67; 95)
Potpuni odgovor, n (%)	17 (77)
Parcijalni odgovor, n (%)	2 (9)
TTR ^d	
Medijan (raspon) mjeseci	0,9 (0,8; 2,1)
DoR ^{d,e}	
Medijan (raspon) mjeseci	3,6 (0,0; 15,0)

Kratice: CI=interval pouzdanosti; DoR=trajanje odgovora; N/n=broj bolesnika;

ORR=stopa objektivnog odgovora; TTR=vrijeme do tumorskog odgovora.

a. Prema ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu bolesnika primjenom kriterija odgovora Lugano Klasifikacije.

b. Prema zaključnom datumu prikupljanja podataka 19. siječnja 2018.

c. 95% CI na temelju Wilsonove metode.

d. Procijenjeno primjenom deskriptivne statistike.

e. Deset od 19 (53%) bolesnika je nastavilo s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica nakon pojave objektivnog odgovora. Trajanje odgovora za bolesnike koji su bili podvrgnuti transplantaciji cenzurirano je u vrijeme njihove zadnje procjene tumora prije transplantacije.

Pedijatrijski bolesnici s ALK-pozitivnim IMT-om (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Primjena krizotiniba kao monoterapije u liječenju pedijatrijskih bolesnika s neoperabilnim, rekurentnim ili refraktornim ALK-pozitivnim IMT-om ispitana je u sklopu Ispitivanja 0912 (n=14). Većina bolesnika (12 od 14) uključenih u ispitivanje bila je podvrgnuta operativnom zahvatu (8 bolesnika) ili je prethodno primila sistemsko liječenje (7 bolesnika: 5 njih je prethodno primilo 1 liniju sistemskog liječenja, 1 od njih je prethodno primio 2 linije sistemskog liječenja, dok je 1 od njih prethodno primio više od 2 linije sistemskog liječenja) za svoju bolest. Bolesnici s primarnim ili metastatskim tumorima središnjeg živčanog sustava bili su isključeni iz ispitivanja. 14 bolesnika uključenih u Ispitivanje 0912 primilo je početnu dozu krizotiniba od 280 mg/m² (12 bolesnika), 165 mg/m² (1 bolesnik) ili 100 mg/m² (1 bolesnik) dvaput na dan. Mjere ishoda djelotvornosti iz Ispitivanja 0912 uključivale su ORR, vrijeme do tumorskog odgovora i trajanje odgovora prema neovisnoj ocjeni podataka. Medijan vremena praćenja bio je 17,6 mjeseci.

Demografske karakteristike bile su: 64% žene; medijan dobi 6,5 godina; 71% bijelaca. Početni funkcionalni status izmjeren prema ljestvici Lansky Play Score (bolesnici u dobi ≤ 16 godina) ili ljestvici Karnofsky Performance Score (bolesnici u dobi > 16 godina) iznosio je 100 (71% bolesnika), 90 (14% bolesnika) ili 80 (14% bolesnika). Što se tiče dobi za uključivanje bolesnika u ispitivanje, bila su 4 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina, 8 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i 2 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina. Nijedan bolesnik mlađi od 2 godine nije bio uključen u ispitivanje.

Podaci o djelotvornosti dobiveni neovisnom ocjenom podataka prikazani su u Tablici 16.

Tablica 16. Rezultati djelotvornosti za ALK-pozitivni IMT iz Ispitivanja 0912

Parametar djelotvornosti ^a	N=14 ^b
ORR, [% (95% CI)] ^c	86 (60; 96)
Potpuni odgovor, n (%)	5 (36)
Parcijalni odgovor, n (%)	7 (50)
TTR ^d	
Medijan (raspon) mjeseci	1,0 (0,8; 4,6)
DoR ^{d,e}	
Medijan (raspon) mjeseci	14,8 (2,8; 48,9)

Kratice: CI=interval pouzdanosti; DoR=trajanje odgovora; N/n=broj bolesnika; ORR=stopa objektivnog odgovora; TTR=vrijeme do tumorskog odgovora.

- Prema ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu bolesnika.
- Prema zaključnom datumu prikupljanja podataka 19. siječnja 2018.
- 95% CI na temelju Wilsonove metode.
- Procijenjeno primjenom deskriptivne statistike.
- U nijednog od 12 bolesnika s objektivnim tumorskim odgovorom nije nastupila progresija bolesti u razdoblju praćenja i trajanje njihovog odgovora bilo je cenzurirano u vrijeme njihove zadnje procjene tumora.

Pedijatrijski bolesnici s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka XALKORI u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji karcinoma pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva krizotiniba opisana u nastavku su za odrasle osobe, osim ako nije posebno navedeno da se odnosi na pedijatrijske bolesnike.

Apsorpcija

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

Nakon peroralne primjene jedne doze natašte, krizotinib se apsorbira s medijanom vremena do postizanja vršne koncentracije od 4 do 6 sati. Kod doziranja dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se u roku od 15 dana. Utvrđena je apsolutna bioraspoloživost krizotiniba od 43% nakon primjene jedne peroralne doze od 250 mg.

Primjena jedne doze od 250 mg u zdravih dobrovoljaca uz punomastan obrok smanjila je AUC_{inf} i C_{max} krizotiniba za približno 14%. Krizotinib se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje

Nakon peroralne primjene jedne doze natašte, krizotinib granule u kapsulama za otvaranje su bioekvivalentne krizotinib tvrdim kapsulama.

Primjena oralnih krizotinib granula u kapsulama za otvaranje s obrokom s visokim sadržajem masti/kalorija smanjila je vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} krizotiniba približno 15 % odnosno 23 %, u usporedbi s istom formulacijom primijenjenom natašte. Krizotinib granule u kapsulama za otvaranje mogu se primijeniti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Geometrijska sredina volumena distribucije (V_{ss}) krizotiniba iznosila je 1772 l nakon intravenske primjene doze od 50 mg, što upućuje na opsežnu raspodjelu iz plazme u tkiva.

Vezivanje krizotiniba za proteine u plazmi *in vitro* iznosi 91% i ne ovisi o koncentraciji lijeka. Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da je krizotinib supstrat P-glikoproteina (P-gp).

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su CYP3A4/5 glavni enzimi uključeni u metabolički klirens krizotiniba. Osnovni metabolički putevi u ljudi su oksidacija piperidinskog prstena u krizotinib laktam i O-dealkilacija s naknadnom konjugacijom metabolita dobivenih O-dealkilacijom u fazi II.

Ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima *in vitro* pokazala su da je krizotinib inhibitor CYP2B6 i CYP3A ovisan o vremenu (vidjeti dio 4.5). Ispitivanja *in vitro* pokazala su da nisu vjerojatne kliničke interakcije s drugim lijekovima kao posljedica krizotinibom posredovane inhibicije metabolizma lijekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6.

In vitro ispitivanja pokazala su da je krizotinib slabi inhibitor UGT1A1 i UGT2B7 (vidjeti dio 4.5). Međutim, *in vitro* ispitivanja pokazala su da nisu vjerojatne kliničke interakcije s drugim lijekovima kao posljedica krizotinibom posredovane inhibicije metabolizma lijekova koji su supstrati za UGT1A4, UGT1A6 ili UGT1A9.

Ispitivanja na ljudskim hepatocitima *in vitro* pokazala su da nisu vjerojatne kliničke interakcije s drugim lijekovima kao posljedica krizotinibom posredovane indukcije metabolizma lijekova koji su supstrati za CYP1A2.

Eliminacija

Nakon primjene jedne doze krizotiniba prividan terminalni poluvijek krizotiniba u plazmi u bolesnika iznosi 42 sata.

Nakon primjene jedne doze od 250 mg radioaktivno označenog krizotiniba u zdravih ispitanika, 63% primijenjene doze ustanovljeno je u fecesu, a 22% u mokraći. Nepromijenjen krizotinib činio je približno 53% primijenjene doze u fecesu, odnosno 2,3% primijenjene doze u mokraći.

Istodobna primjena s lijekovima koji su supstrati transportnih proteina

Krizotinib je inhibitor P-glikoproteina (P-gp) *in vitro* te stoga može povećati plazmatske koncentracije istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati za P-gp (vidjeti dio 4.5).

Krizotinib je inhibitor OCT1 i OCT2 *in vitro*. Stoga krizotinib može povećati koncentracije u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati OCT1 ili OCT2 (vidjeti dio 4.5).

Krizotinib u klinički značajnim koncentracijama nije *in vitro* inhibirao humane jetrene transportne proteine unosa: polipeptide za prijenos organskih aniona (OATP)1B1 ili OATP1B3, niti bubrežne transportne proteine unosa: transportere organskih aniona (OAT)1 ili OAT3. Stoga nisu vjerojatne kliničke interakcije s drugim lijekovima kao posljedica krizotinibom posredovane inhibicije jetrenih ili bubrežnih transportera unosa lijekova koji su njihovi supstrati.

Učinak na druge transportne proteine

In vitro, krizotinib nije inhibitor pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *Bile Salt Export Pump* BSEP) pri klinički značajnim koncentracijama.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje jetre

Krizotinib se opsežno metabolizira u jetri. U otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje (Ispitivanje 1012), na temelju na NCI klasifikacije, bili su uključeni bolesnici s blagim (bilo da je $AST > GGN$, a vrijednost ukupnog bilirubina $\leq GGN$ ili u slučaju bilo koje vrijednosti AST-a i vrijednosti ukupnog bilirubina $> GGN$, ali $\leq 1,5 \times GGN$), umjerenim (bilo koja vrijednost AST-a i vrijednost ukupnog bilirubina $> 1,5 \times GGN$ i $\leq 3 \times GGN$) ili teškim (bilo koja vrijednost AST-a i vrijednost ukupnog bilirubina $> 3 \times GGN$) oštećenjem jetre ili normalnom (AST i vrijednost ukupnog bilirubina $\leq GGN$) funkcijom jetre, koje su bile pridružene kontrole za skupine s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

Nakon primjene krizotiniba u dozi od 250 mg dvaput na dan, u bolesnika s blagim oštećenjem jetre ($N = 10$) zabilježena je slična sistemska izloženost krizotinibu u stanju dinamičke ravnoteže kao i u bolesnika s normalnom funkcijom jetre ($N = 8$), uz omjere geometrijskih sredina za površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena kao dnevnu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{daily}) od 91,1%, odnosno za C_{max} od 91,2%. Ne preporučuje se prilagodba početne doze za bolesnike s blagim oštećenjem jetre.

Nakon primjene krizotiniba u dozi od 200 mg dvaput na dan, u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ($N = 8$) zabilježena je veća sistemska izloženost krizotinibu u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre ($N = 9$) pri istoj dozi, uz omjere geometrijskih sredina za AUC_{daily} od 150%, odnosno za C_{max} od 144%. Međutim, sistemska izloženost krizotinibu u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre pri dozi od 200 mg dvaput na dan bila je usporediva s izloženošću zabilježenom u bolesnika s normalnom funkcijom jetre pri dozi od 250 mg dvaput na dan, uz omjere geometrijskih sredina za AUC_{daily} od 114%, odnosno za C_{max} od 109%.

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre ($N = 6$), koji su primali krizotinib u dozi od 250 mg jedanput na dan, parametri sistemske izloženosti krizotinibu AUC_{daily} i C_{max} iznosili su približno 64,7% odnosno 72,6% izloženosti u bolesnika s normalnom funkcijom jetre koji su primali dozu od 250 mg dvaput na dan.

Preporučuje se prilagodba doze krizotiniba kada se krizotinib daje bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrega

Bolesnici s blagim ($60 \leq CL_{cr} < 90$ ml/min) i umjerenim ($30 \leq CL_{cr} < 60$ ml/min) oštećenjem funkcije bubrega uključeni su u Ispitivanja 1001 i 1005 s jednom skupinom bolesnika. Ocjenjivan je učinak

funkcije bubrega mjerenjem početne vrijednosti CL_{cr} -a na opaženim najnižim koncentracijama krizotiniba u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{trough, ss}$). U Ispitivanju 1001, prilagođena geometrijska sredina $C_{trough, ss}$ u plazmi u bolesnika s blagim ($N=35$) i umjerenim ($N=8$) oštećenjem funkcije bubrega bila je 5,1% odnosno 11% viša nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U Ispitivanju 1005, prilagođena geometrijska sredina $C_{trough, ss}$ krizotiniba u skupinama s blagim ($N=191$) i umjerenim ($N=65$) oštećenjem funkcije bubrega bila je 9,1% odnosno 15% viša nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nadalje, populacijska farmakokinetička analiza podataka iz Ispitivanja 1001, 1005 i 1007 pokazala je da CL_{cr} nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku krizotiniba. Zbog malih povećanja izloženosti krizotinibu (5%-15%), nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Nakon pojedinačne doze od 250 mg u bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega ($CL_{cr} < 30$ mL/min) koje ne zahtjeva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu, AUC_{inf} i C_{max} je očekivano povećana 79% i 34%, u usporedbi sa bolesnicima normalne bubrežne funkcije. Prilagodba doze krizotiniba se preporuča kod primjene krizotiniba u bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega koje ne zahtjeva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija za onkološke bolesnike

Pri režimu doziranja od 280 mg/m² dvaput na dan (približno 2 puta veća od preporučene doze za odrasle osobe) zabilježena koncentracija krizotiniba prije doziranja (C_{trough}) u stanju dinamičke ravnoteže je slična, bez obzira na kvartile tjelesne težine. Zabilježena srednja vrijednost C_{trough} u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika pri dozi od 280 mg/m² primijenjenoj dvaput na dan iznosi 482 ng/ml, dok se zabilježena srednja vrijednost C_{trough} u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih onkoloških bolesnika kretala u rasponu od 263 do 316 ng/ml pri dozi od 250 mg primijenjenoj dvaput na dan u različitim kliničkim ispitivanjima.

U pedijatrijskih bolesnika tjelesna težina ima značajan učinak na farmakokinetiku krizotiniba te je manja izloženost krizotinibu zabilježena u bolesnika s većom tjelesnom težinom.

Dob

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka dobivenih od odraslih osoba iz Ispitivanja 1001, 1005 i 1007, dob ne utječe na farmakokinetiku krizotiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Tjelesna težina i spol

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka dobivenih od odraslih osoba iz Ispitivanja 1001, 1005 i 1007, tjelesna težina i spol nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku krizotiniba.

Etničko podrijetlo

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka iz Ispitivanja 1001, 1005 i 1007, očekivana površina ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena (AUC_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže (95% CI) bila je 23%--37% veća u bolesnika azijskog podrijetla ($N=523$) nego u bolesnika drugih rasa ($N=691$).

U ispitivanjima u bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om ($N=1669$), sljedeće nuspojave prijavljivane su s apsolutnom razlikom od $\geq 10\%$ u bolesnika azijskog podrijetla ($N=753$), za razliku od bolesnika drugih rasa ($N=916$): povišene transaminaze, oslabljen apetit, neutropenija i leukopenija. Nisu prijavljene nuspojave na lijek s apsolutnom razlikom od $\geq 15\%$.

Gerijatrijski bolesnici

Ograničeni su podaci za ovu podskupinu bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka iz Ispitivanja 1001, 1005 i 1007, dob ne utječe na farmakokinetiku krizotiniba.

Elektrofiziologija srca

Potencijal krizotiniba da produlji QT-interval ispitan je u bolesnika s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC-om koji su primali krizotinib u dozi od 250 mg dvaput na dan. Kako bi se ocijenio učinak krizotiniba na QT-interval, rađeni su serijski EKG-i u triplikatu nakon primjene jedne doze i u stanju dinamičke ravnoteže. Automatiziranim strojnim očitanjem EKG-a u trideset i četiri od 1619 bolesnika (2,1%) s najmanje jednim EKG snimanjem nakon početka ispitivanja, utvrđen je QTcF-interval ≥ 500 msek, a u 79 od 1585 bolesnika (5,0%) s početnim i barem jednim EKG snimanjem nakon početka ispitivanja utvrđeno je produljenje QTcF-intervalu za ≥ 60 msek u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

Podispitivanje EKG-a provedeno je slijepim ručnim mjerenjima EKG-a u 52 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om koji su dobivali 250 mg krizotiniba dvaput na dan. Jedanaest (21%) bolesnika imalo je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QTcF-intervalu ≥ 30 do < 60 msek, a 1 bolesnik (2%) imao je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QTcF-intervalu od ≥ 60 msek. Niti jedan bolesnik nije imao maksimalnu vrijednost QTcF ≥ 480 msek. Analiza središnje tendencije pokazala je da su sve gornje granice 90%-tnog CI za srednju vrijednost promjene dobivenu metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početne vrijednosti QTcF-intervalu u svim vremenskim točkama 1. dana 2. ciklusa bile < 20 msek. Farmakokinetička/farmakodinamička analiza ukazala je na to da postoji povezanost između koncentracije krizotiniba u plazmi i QTc-intervalu. Nadalje, smanjenje srčane frekvencije bilo je povezano s povećanjem koncentracije krizotiniba u plazmi (vidjeti dio 4.4), s maksimalnom srednjom vrijednosti smanjenja od 17,8 otkucaja u minuti nakon 8 sati 1.dana 2.ciklusa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima u trajanju do 3 mjeseca, primarni učinci na ciljnim organima zabilježeni su u probavnom (povraćanje, promjene fecesa, kongestija), hematopoetskom (hipocelarnost koštane srži), kardiovaskularnom (blokada različitih ionskih kanala, usporena srčana frekvencija i snižen krvni tlak, povišen LVEDP (krajnji dijastolički tlak lijeve pretklijetke), produljen QRS- i PR-interval te smanjena kontraktilnost miokarda) i reproduktivnom sustavu (pahitenska degeneracija spermatocita u testisima, nekroza pojedinačnih stanica folikula u jajnicima). Razine izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) kod tih su nalaza bile ili ispod terapijske izloženosti ili do 1,3 puta veće od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a. Drugi nalazi uključuju učinke na jetru (povišene vrijednosti jetrenih transaminaza) i mrežnicu te moguću fosfolipidozu u više organa bez korelacijske toksičnosti.

Krizotinib se nije pokazao mutagenim *in vitro* u testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test). Krizotinib se pokazao aneugenim u *in vitro* mikronukleusnom testu na stanicama jajnika kineskog hrčka i u *in vitro* testu kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima. Na ljudskim je limfocitima opažen malo povećan broj strukturnih kromosomskih aberacija pri citotoksičnim koncentracijama. Razina izloženosti kod koje se ne opaža učinak (engl. *No Observed Effect Levels*, NOEL) za aneugenost bila je približno 1,8 do 2,1 put veća od razine kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti krizotiniba.

Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kako bi se ocijenio učinak na plodnost, no na temelju nalaza ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima smatra se da krizotinib može štetno djelovati na reproduktivnu funkciju i plodnost ljudi. Nalazi na muškim spolnim organima uključuju pahitensku degeneraciju spermatocita u testisima štakora koji su primali dozu od ≥ 50 mg/kg na dan tijekom 28 dana (približno 1,1 do 1,3 puta veća izloženost u odnosu na kliničku izloženost u ljudi na temelju AUC-a). Nalazi na ženskim spolnim organima uključuju nekrozu pojedinačnih stanica folikula u jajnicima štakorica koje su primale dozu od 500 mg/kg na dan tijekom 3 dana.

Krizotinib se nije pokazao teratogenim u skotnih ženki štakora i kunića. U štakora je zabilježen povećan gubitak ploda nakon implantacije pri dozama od ≥ 50 mg/kg na dan (približno 0,4 do 0,5 puta vrijednosti AUC-a pri preporučenoj dozi za ljude), dok se štetnim učinkom smatrala smanjena tjelesna

težina ploda u štakora i kunića pri dozama od 200 odnosno 60 mg/kg na dan (približno 1,2 do 2,0 puta veća izloženost u odnosu na kliničku, na temelju AUC-a).

U nezrelih je štakora pri dozi od 150 mg/kg na dan primijenjenoj jedanput na dan tijekom 28 dana (približno 3,3 do 3,9 puta veća izloženost u odnosu na kliničku, na temelju AUC-a) opaženo smanjeno okoštavanje dugih kostiju u rastu. U mladih životinja nisu ispitivani drugi nalazi toksičnosti koji bi se mogli ticati pedijatrijskih bolesnika.

Rezultati ispitivanja fototoksičnosti *in vitro* pokazali su da krizotinib može biti fototoksičan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

Sadržaj kapsule

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrsta A
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijski dioksid (E171)
željezo oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid (E525)
željezo oksid, crni (E172)

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje od 20 mg, 50 mg i 150 mg

Sadržaj granula

stearilni alkohol
poloksamer
saharoza
talk (E553b)
hipromeloza (E464)
makrogol (E1521)
glicerilmonostearat (E471)
trigliceridi, srednje duljine lanca

Ovojnica kapsule

želatina
titanijski dioksid (E171)
boja Brilliant blue (E133) ili željezo oksid, crni (E172)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid (E525)
željezo oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

4 godine.

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje od 20 mg, 50 mg i 150 mg

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje od 20 mg, 50 mg i 150 mg

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg

HDPE boce s polipropilenskim zatvaračem koje sadrže 60 tvrdih kapsula.
Blisteri od PVC folije koji sadrže 10 tvrdih kapsula.

Jedna kutija sadrži 60 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje od 20 mg, 50 mg i 150 mg

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje dostupne su u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene pokrovom od aluminijske folije / polietilena i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 60 kapsula za otvaranje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal, npr. ovojnicu kapsule kod formulacije granula u kapsuli za otvaranje, potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Praznu(e) ovojnicu(e) granula lijeka XALKORI treba baciti u kućni otpad.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

XALKORI 200 mg tvrde kapsule

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg tvrde kapsule

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje

EU/1/12/793/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. listopada 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16 srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

XALKORI tvrde kapsule od 200 mg i 250 mg
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

XALKORI granule u kapsulama za otvaranje od 20 mg, 50 mg i 150 mg
Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
Vlaams-Brabant 1930
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilacijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- ### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog materijala. Konačan tekst edukacijskog materijala mora biti usklađen s odobrenim podacima o lijeku.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u trenutku stavljanja lijeka na tržište i nakon toga svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje da će koristiti i/ili propisivati XALKORI dobiju edukacijski paket.

Edukacijski paket treba sadržavati sljedeće:

1. Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku
2. Brošuru za bolesnika (tekst odobren od strane CHMP-a).
3. Karticu za bolesnika (tekst odobren od strane CHMP-a).

Brošura s informacijama za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- kratko predstavljanje krizotiniba i svrhe alata za minimizaciju rizika,
- informacije o tome kako uzimati krizotinib, uključujući upute što napraviti u slučaju propuštene doze,
- opis ozbiljnih nuspojava povezanih s primjenom krizotiniba, uključujući njihovo liječenje i hitno obavješćavanje liječnika ako se u bolesnika pojave:
 - o problemi s disanjem povezani s pneumonitisom/intersticijskom bolesti pluća,
 - o ošamućenost, nesvjestica, nelagoda u prsištu ili nepravilni otkucaji srca povezani s bradikardijom, produljenje QT-intervala i zatajenje srca,
 - o odstupanja u rezultatima krvnih testova jetrene funkcije povezana s hepatotoksičnošću,
 - o promjene vida, uključujući smjernice za procjenu simptoma povezanih s vidom u pedijatrijskoj populaciji,
 - o poremećaji želuca povezani s gastrointestinalnom perforacijom.
- važnost obavješćavanja liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika ako bolesnik koristi bilo kakve druge lijekove,
- informaciju da se krizotinib ne smije koristiti tijekom trudnoće i potrebu korištenja sigurne kontracepcije (osim oralnih kontraceptiva) tijekom liječenja.

Kartica za bolesnika treba sadržavati ključne elemente navedene u Brošuri s informacijama za bolesnika. Uloga/primjena odjeljive kartice za bolesnika je informiranje zdravstvenih radnika izvan zdravstvenog tima bolesnika njezinim pokazivanjem.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 200 mg tvrde kapsule
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

XALKORI 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI S BLISTEROM****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 200 mg tvrde kapsule
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

XALKORI 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

XALKORI 200 mg tvrde kapsule
krizotinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 250 mg tvrde kapsule
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/12/793/004

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

XALKORI 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI S BLISTEROM

1. NAZIV LIJEKA

XALKORI 250 mg tvrde kapsule
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

XALKORI 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

XALKORI 250 mg tvrde kapsule
krizotinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 20 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 kapsula za otvaranje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte progutati kapsule.

<unijeti QR kod>

Skenirajte QR kod za više informacija.

URL: www.pfizer.com

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XALKORI 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD, QR KOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 20 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 kapsula za otvaranje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte progutati kapsule.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 50 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 kapsula za otvaranje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte progutati kapsule.

<unijeti QR kod>

Skenirajte QR kod za više informacija.

URL: www.pfizer.com

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XALKORI 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD, QR KOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 50 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 kapsula za otvaranje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte progutati kapsule.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/12/793/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 150 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 kapsula za otvaranje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte progutati kapsule.

<unijeti QR kod>

Skenirajte QR kod za više informacija.

URL: www.pfizer.com

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XALKORI 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD, QR KOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje
krizotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 150 mg krizotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 kapsula za otvaranje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte progutati kapsule.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/793/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

XALKORI 200 mg tvrde kapsule

XALKORI 250 mg tvrde kapsule

krizotinib

Riječi „Vi” i „Vaš” odnose se i na odraslog bolesnika i njegovatelja pedijatrijskog bolesnika.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je XALKORI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XALKORI
3. Kako uzimati XALKORI 200 mg i 250 mg tvrde kapsule
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati XALKORI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je XALKORI i za što se koristi

XALKORI je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar krizotinib. Koristi se za liječenje odraslih osoba s jednom vrstom raka pluća, koji se naziva rak pluća nemalih stanica, u kojemu je prisutno specifično preslaganje ili oštećenje u genu koji se zove kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) ili genu zvanom ROS1.

Liječnik Vam može propisati XALKORI kao početno liječenje ako je Vaša bolest uznapredovali rak pluća.

Liječnik Vam može propisati XALKORI ako je Vaša bolest uznapredovala, a prethodno liječenje je nije moglo zaustaviti.

XALKORI može usporiti ili zaustaviti rast raka pluća te može pomoći da se tumor smanji.

XALKORI se koristi za liječenje djece i adolescenata (u dobi od ≥ 1 do < 18 godina) s vrstom tumora koji se zove anaplastični limfom velikih stanica (engl. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL) ili vrstom tumora koji se zove upalni miofibroblastični tumor (engl. *inflammatory myofibroblastic tumour*, IMT) u kojima je prisutno specifično preslaganje ili oštećenje u genu koji se zove kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

Liječnik može propisati XALKORI djeci i adolescentima za liječenje ALCL-a ako ga prethodno liječenje nije moglo zaustaviti.

Liječnik može propisati XALKORI djeci i adolescentima za liječenje IMT-a ako ga operativni zahvat nije mogao zaustaviti.

Samo liječnik koji ima iskustva s liječenjem raka Vam smije dati ovaj lijek i nadzirati Vas. Ako imate pitanja o tome kako XALKORI djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XALKORI

Nemojte uzimati XALKORI

- ako ste alergični na krizotinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. "Što XALKORI sadrži").

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete XALKORI:

- ako imate umjerenu ili tešku bolest jetre.
- ako ste ikada imali nekih drugih tegoba s plućima. Neke tegobe s plućima mogu se pogoršati tijekom liječenja lijekom XALKORI jer XALKORI može izazvati upalu pluća tijekom liječenja. Simptomi mogu biti slični simptomima raka pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koji novi simptom ili se neki simptom pogorša, uključujući otežano disanje ili nedostatak zraka, ili kašalj sa ili bez iskašljavanja sluzi, ili vrućicu.
- ako su Vam nakon snimanja elektrokardiograma (EKG) rekli da imate nepravilnost električne aktivnosti srca koja se zove produljenje QT-intervalu.
- ako imate smanjenu brzinu srčanih otkucaja.
- ako ste ikada imali probleme sa želucem ili crijevima poput puknuća (perforacija) ili ako imate stanja koja uzrokuju upalu unutar trbuha (divertikulitis) ili Vam se rak proširio unutar trbuha (metastaze).
- ako imate poremećaje vida (vidite bljeskove svjetlosti, imate zamagljen vid ili dvoslike).
- ako imate tešku bolest bubrega.
- ako se trenutno liječite nekim od lijekova navedenih u dijelu „Drugi lijekovi i XALKORI“.

Ako se bilo koje prethodno navedeno stanje odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika.

Odmah se obratite svojem liječniku nakon uzimanja lijeka XALKORI:

- Ako osjetite jake bolove u želucu ili trbuhu, vrućicu, zimicu, nedostatak zraka, brze otkucaje srca, djelomični ili potpuni gubitak vida (na jednom ili na oba oka) ili promjene u pražnjenju crijeva.

Većina dostupnih podataka o ovom lijeku odnosi se na odrasle bolesnike čiji je ALK-pozitivan ili ROS1-pozitivan rak pluća nemalih stanica po histološkom tipu adenokarcinom. Podaci o tumorima drugih histoloških tipova su ograničeni.

Djeca i adolescenti

Indikacija za rak pluća nemalih stanica ne obuhvaća djecu i adolescente. U djece i adolescenata lijek XALKORI je potrebno primjenjivati pod nadzorom odrasle osobe.

Drugi lijekovi i XALKORI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka XALKORI:

- klaritromicin, telitromicin, eritromicin - antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol - koriste se za liječenje gljivičnih infekcija.
- atazanavir, ritonavir, kobicistat - koriste se za liječenje HIV infekcije/SIDA-e.

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti učinkovitost lijeka XALKORI:

- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital - antiepileptici koji se koriste za liječenje konvulzija ili epileptičkih napadaja.
- rifabutin, rifampicin - koriste se za liječenje tuberkuloze.
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) - biljni lijek za liječenje depresije.

XALKORI može pojačati nuspojave povezane sa sljedećim lijekovima:

- alfentanilom i drugim kratkodjelujućim opijatima poput fentanila (lijekovi protiv bolova koji se koriste pri kirurškim zahvatima).
- kinidinom, digoksinom, dizopiramidom, amiodaronom, sotalolom, dofetilidom, ibutilidom, verapamilom, diltiazemom - koriste se za liječenje srčanih tegoba.
- lijekovima za liječenje visokog krvnog tlaka koji se zovu beta-blokatori poput atenolola, propranolola, labetalola.
- pimozidom - koristi se za liječenje psihičkih bolesti.
- metforminom - koristi se za liječenje šećerne bolesti.
- prokainamidom - koristi se za liječenje srčane aritmije.
- cisapridom - koristi se za liječenje želučanih tegoba.
- ciklosporinom, sirolimusom i takrolimusom - koriste se u bolesnika kojima je presađen organ.
- ergot alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom) - koriste se za liječenje migrene.
- dabigatranom, antikoagulantima koji se koriste za usporavanje zgrušavanja krvi.
- kolhicinom - koristi se za liječenje gihta.
- pravastatinom - koristi se za snižavanje razine kolesterola.
- klonidinom, guanfacinom - koriste se za liječenje povišenog krvnog tlaka.
- meflokinom - koristi se za sprječavanje malarije.
- pilokarpinom - koristi se za liječenje glaukoma (teške očne bolesti).
- antikolinesterazama - koriste se za vraćanje mišićne funkcije.
- antipsihoticima - koriste se za liječenje psihičkih bolesti.
- moksifloksacinom - koristi se za liječenje bakterijskih infekcija.
- metadonom - koristi se za liječenje boli i za liječenje ovisnosti o opijatima.
- bupropionom – koristi se za liječenje depresije i odvikavanje od pušenja.
- efavirenzom, raltegravinom – koriste se za liječenje infekcije HIV-om.
- irinotekanom – lijek koristi se u kemoterapiji kod liječenja karcinoma debelog crijeva i završnog dijela debelog crijeva (rektuma).
- morfinom – koristi se za liječenje akutnih bolova i bolova kod karcinoma.
- naloksonom – koristi se za liječenje ovisnosti o opijatima i pri prestanku njihovog uzimanja.

Primjenu ovih lijekova *potrebno je izbjegavati* tijekom liječenja lijekom XALKORI.

Oralni kontraceptivi

Ako se liječite lijekom XALKORI dok koristite oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi mogu biti neučinkoviti.

XALKORI s hranom i pićem

XALKORI možete uzimati s hranom ili bez nje; međutim, trebate izbjegavati uzimanje grejpa i soka od grejpa dok se liječite lijekom XALKORI jer on može promijeniti količinu lijeka XALKORI u tijelu.

Zaštita od sunca

Izbjegavajte dulje izlaganje sunčevoj svjetlosti. Kod primjene lijeka XALKORI Vaša koža može postati osjetljiva na sunce (fotoosjetljivost) i možete lakše izgorjeti na suncu. Trebate nositi zaštitnu odjeću i/ili koristiti sredstvo za zaštitu od sunca koji će prekrivati Vašu kožu kako bi je zaštitili od opekline od sunca ako trebate biti izloženi sunčevoj svjetlosti tijekom liječenja lijekom XALKORI.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek ako ste trudni, možete zatrudnjeti ili dojite.

Preporučuje se da žene izbjegavaju trudnoću i da muškarci ne začinju dijete tijekom liječenja lijekom XALKORI jer bi XALKORI mogao naškoditi djetetu. Ako postoji bilo kakva mogućnost da osobe koje uzimaju ovaj lijek zatrudne ili začnu dijete, one moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja jer oralni kontraceptivi mogu biti nedjelotvorni dok se uzima XALKORI.

Nemojte dojit i za vrijeme liječenja lijekom XALKORI. XALKORI bi mogao naškoditi dojenčetu.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Morate biti osobito oprezni prilikom vožnje i rukovanja strojevima jer bolesnici koji uzimaju XALKORI mogu imati poremećaje vida, omaglicu i umor.

XALKORI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (manje od 23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli od 200 ili 250 mg, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati XALKORI 200 mg i 250 mg tvrde kapsule

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza za odrasle s NSCLC-om je jedna kapsula od 250 mg, koja se uzima kroz usta dvaput na dan (ukupna količina 500 mg na dan).
- Preporučena doza za djecu i adolescente s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om je 280 mg/m² dvaput na dan kroz usta. Preporučenu dozu će odrediti djetetov liječnik i ovisi o tjelesnoj površini djeteta. Najviša dnevna doza u djece i adolescenata ne smije premašiti 1000 mg. Lijek XALKORI se treba davati pod nadzorom odrasle osobe.
- Uzmite preporučenu dozu jednom ujutro i jednom navečer.
- Uzimajte kapsule svakoga dana u približno isto vrijeme.
- Kapsule možete uzimati s hranom ili bez nje, ali uvijek izbjegavajte grejp.
- Progutajte kapsule cijele; nemojte drobiti, otapati ni otvarati kapsule.

Ako bude potrebno, liječnik može odlučiti smanjiti dozu koja se uzima kroz usta. Ako se pokaže da ne podnosite lijek XALKORI, liječnik može potpuno obustaviti terapiju lijekom XALKORI.

Ako uzmete više lijeka XALKORI nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše kapsula, odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti XALKORI

Što trebate učiniti ako zaboravite uzeti kapsulu, ovisi o tome koliko je vremena preostalo do sljedeće doze.

- Ako je do sljedeće doze preostalo **6 sati ili više**, uzmite propuštenu kapsulu čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je do sljedeće doze preostalo **manje od 6 sati**, preskočite propuštenu kapsulu. Zatim uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme.

Obavijestite svog liječnika o propuštenoj dozi na sljedećoj kontroli.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije kapsule odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako povratite nakon što ste uzeli dozu lijeka XALKORI, nemojte uzeti dodatnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati XALKORI

Važno je da XALKORI uzimate svakodnevno, onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. Ako ne možete uzimati ovaj lijek onako kako Vam je propisao liječnik, ili smatrate da ga više ne trebate uzimati, odmah se javite liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Iako nisu sve nuspojave utvrđene u odraslih osoba s NSCLC-om opažene i u djece i adolescenata s ALCL-om ili IMT-om, i kod djece i adolescenata s ALCL-om ili IMT-om treba uzeti u obzir iste nuspojave zapažene u odraslih bolesnika s rakom pluća.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Morate se odmah javiti svom liječniku ako nastupi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava (pogledajte i dio 2. „Što morate znati prije nego počnete uzimati XALKORI”):

- **Zatajenje jetre**
Odmah obavijestite svog liječnika ako se osjećate umornije nego inače, ako Vam koža i bjeloočnice požute, mokraća potamni ili posmeđi (boja čaja), imate mučninu, povraćate ili Vam je oslabljen apetit, imate bolove na desnoj strani trbuha, osjećate svrbež ili Vam modrice nastaju lakše nego inače. Liječnik može napraviti krvne pretrage kako bi Vam provjerio funkciju jetre, a ako rezultati odstupaju od normalnih, liječnik može odlučiti smanjiti dozu lijeka XALKORI ili prekinuti liječenje.
- **Upala pluća**
Odmah obavijestite svog liječnika ako imate poteškoća s disanjem, osobito ako su praćene kašljem ili vrućicom.
- **Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutrofile)**
Recite svom liječniku ukoliko dobijete vrućicu ili infekciju. Vaš liječnik može zatražiti krvne pretrage i ako su rezultati neuobičajeni, može odlučiti smanjiti dozu lijeka XALKORI.
- **Ošamućenost, nesvjestica ili nelagoda u prsnom košu**
Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite ove simptome koji bi mogli biti znakovi promjena u električnoj aktivnosti srca (što se vidi na elektrokardiogramu) ili poremećaja srčanog ritma. Liječnik će možda učiniti elektrokardiogram kako bi provjerio da nemate nikakvih problema sa srcem tijekom liječenja lijekom XALKORI.
- **Djelomični ili potpuni gubitak vida na jednom ili na oba oka**
Recite odmah svom liječniku ako iskusite bilo kakve nove probleme s vidom, gubitak vida ili bilo koju promjenu u vidu poput poteškoća gledanja na jedno ili na oba oka. Vaš liječnik može zaustaviti ili trajno prekinuti liječenje lijekom XALKORI i uputiti Vas oftalmologu.

Za djecu i adolescente koji uzimaju lijek XALKORI za liječenje ALK-pozitivnog ALCL-a ili ALK-pozitivnog IMT-a: liječnik Vas treba uputiti oftalmologu prije početka primjene lijeka

XALKORI i unutar 1 mjeseca od početka primjene lijeka XALKORI radi provjere postoje li problemi s vidom. Trebate obaviti pregled vida svaka 3 mjeseca tijekom liječenja lijekom XALKORI i češće ako se pojave bilo kakvi novi problemi s vidom.

- **Teški problemi sa želucem i crijevima (gastrointestinalni problemi) u djece i adolescenata s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om**

Lijek XALKORI može uzrokovati teški proljev, mučninu ili povraćanje. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave problemi s gutanjem, povraćanjem ili proljevom tijekom liječenja lijekom XALKORI. Liječnik Vam može prema potrebi dati lijekove za sprječavanje ili liječenje proljeva, mučnine i povraćanja. Liječnik Vam može preporučiti da unosite više tekućine odnosno propisati nadomještanje elektrolita ili drugu vrstu nutritivne potpore ako se pojave teški simptomi.

Druge nuspojave lijeka XALKORI u odraslih osoba s NSCLC-om mogu biti:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

poremećaji vida (bljeskovi svjetlosti, zamagljen vid, osjetljivost na svjetlo, plutajuće mutnine („mušice“) u vidnom polju ili dvoslike, koji često nastupaju ubrzo nakon početka liječenja lijekom XALKORI).

- nadražen želudac, uključujući povraćanje, proljev, mučninu.
- edem (prekomjerna količina tekućine u tkivima, što uzrokuje oticanje šaka i stopala).
- zatvor.
- odstupanja u rezultatima krvnih testova jetrene funkcije.
- smanjeni apetit.
- umor.
- omaglica.
- neuropatija (osjećaj utrnulosti ili tnaca i bockanja u zglobovima ili udovima).
- promjena osjeta okusa.
- bol u trbuhu
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija).
- kožni osip.
- smanjena brzina srčanih otkucaja.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- probavne tegobe.
- povišene razine kreatinina u krvi (mogu ukazivati na neispravan rad bubrega).
- povišene razine enzima alkalne fosfataze u krvi (pokazatelj disfunkcije ili oštećenja organa, naročito jetre, gušterače, kosti, štitnjače ili žučnog mjehura).
- hipofosfatemija (niska razina fosfata u krvi što može uzrokovati smetenost ili slabost u mišićima).
- zatvorene vrećice ispunjene tekućinom u bubrezima (bubrežne ciste).
- nesvjestica.
- upala jednjaka (cijevi za gutanje).
- smanjene razine testosterona, muškog spolnog hormona.
- zatajenje srca.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- puknuće (perforacija) u želucu ili crijevima.
- osjetljivost na sunčevu svjetlost (fotoosjetljivost).
- povišene vrijednosti u krvnim pretragama napravljenim radi provjere oštećenja mišića (visoke razine kreatin fosfokinaze).

Druge nuspojave lijeka XALKORI u djece i adolescenata s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om mogu biti:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- odstupanja u rezultatima krvnih testova jetrene funkcije.
- poremećaji vida (bljeskovi svjetlosti, zamagljen vid, osjetljivost na svjetlo, plutajuće mutnine („mušice“) u vidnom polju ili dvoslike, koji često nastupaju ubrzo nakon početka liječenja lijekom XALKORI).
- bol u trbuhu.
- povišene razine kreatinina u krvi (mogu ukazivati na neispravan rad bubrega).
- anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica).
- nizak broj trombocita u pretragama krvi (može povećati rizik od pojave krvarenja i stvaranja modrica).
- umor.
- smanjeni apetit.
- zatvor.
- edem (prekomjerna količina tekućine u tkivima, što uzrokuje oticanje šaka i stopala).
- povišene razine enzima alkalne fosfataze u krvi (pokazatelj disfunkcije ili oštećenja organa, naročito jetre, gušterače, kosti, štitnjače ili žučnog mjehura).
- neuropatija (osjećaj utrnulosti ili trnaca i bockanja u zglobovima ili udovima).
- omaglica.
- probavne tegobe.
- promjena osjeta okusa.
- hipofosfatemija (niska razina fosfata u krvi što može uzrokovati smetenost ili slabost u mišićima).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- kožni osip.
- upala ezofagusa (dio probavnog sustava koji služi za gutanje, jednjak).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati XALKORI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci ili foliji blistera i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ne smije se koristiti pakiranje koje je oštećeno ili se vidi da je prethodno otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što XALKORI sadrži

- Djelatna tvar u lijeku XALKORI je krizotinib.
XALKORI 200 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 200 mg krizotiniba.
XALKORI 250 mg tvrde kapsule: jedna kapsula sadrži 250 mg krizotiniba.

- Drugi sastojci su (pogledajte i dio 2. „XALKORI sadrži natrij“):
Sadržaj kapsule: bezvodni koloidni silicijev dioksid, mikrokristalična celuloza, bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, natrijev škroboglikolat (vrste A) i magnezijev stearat.
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E172).
Tinta za označavanje: šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525) i crni željezov oksid (E172).

Kako XALKORI izgleda i sadržaj pakiranja

XALKORI 200 mg su tvrde želatinske kapsule s ružičastom kapicom i bijelim tijelom, s crno otisnutom oznakom "Pfizer" na kapici i "CRZ 200" na tijelu.

XALKORI 250 mg su tvrde želatinske kapsule s ružičastom kapicom i tijelom, s crno otisnutom oznakom "Pfizer" na kapici i "CRZ 250" na tijelu.

Lijek je dostupan u blister pakiranjima sa 60 tvrdih kapsula i u plastičnim bocama sa 60 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
 Mooswaldallee 1
 79108 Freiburg Im Breisgau
 Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer NV/SA
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel: +370 5 251 4000

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

Magyarország
 Pfizer Kft.
 Tel.: +36 1488 37 00

Danmark
 Pfizer ApS
 Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
 Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje
XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje
XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje
krizotinib

Riječi „Vi” i „Vaš” odnose se i na bolesnika i njegovatelja pedijatrijskog bolesnika.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je XALKORI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XALKORI
3. Kako davati XALKORI granule u kapsulama za otvaranje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati XALKORI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je XALKORI i za što se koristi

XALKORI je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar krizotinib. Koristi se za liječenje odraslih osoba s jednom vrstom raka pluća, koji se naziva rak pluća nemalih stanica, u kojemu je prisutno specifično preslaganje ili oštećenje u genu koji se zove kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) ili genu zvanom ROS1.

XALKORI se koristi za liječenje djece i adolescenata (u dobi od ≥ 1 do < 18 godina) s vrstom tumora koji se zove anaplastični limfom velikih stanica (engl. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL) ili vrstom tumora koji se zove upalni miofibroblastični tumor (engl. *inflammatory myofibroblastic tumour*, IMT) u kojima je prisutno specifično razmještanje ili oštećenje u genu koji se zove kinaza anaplastičnog limfoma (ALK).

Liječnik može propisati XALKORI djeci i adolescentima za liječenje ALCL-a ako ga prethodno liječenje nije moglo zaustaviti.

Liječnik može propisati XALKORI djeci i adolescentima za liječenje IMT-a ako ga operativni zahvat nije mogao zaustaviti.

Samo liječnik koji ima iskustva s liječenjem raka Vam smije dati ovaj lijek i nadzirati Vas. Ako imate pitanja o tome kako XALKORI djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XALKORI

Nemojte uzimati XALKORI

- ako ste alergični na krizotinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. „Što XALKORI sadrži“).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete XALKORI:

- ako imate umjerenu ili tešku bolest jetre.
- ako ste ikada imali nekih tegoba s plućima. Neke tegobe s plućima mogu se pogoršati tijekom liječenja lijekom XALKORI jer XALKORI može izazvati upalu pluća tijekom liječenja. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koji novi simptom ili se neki simptom pogorša, uključujući otežano disanje ili nedostatak zraka, ili kašalj sa ili bez iskašljavanja sluzi, ili vrućicu.
- ako su Vam nakon snimanja elektrokardiograma (EKG) rekli da imate nepravilnost električne aktivnosti srca koja se zove produljenje QT-intervalu.
- ako imate smanjenu brzinu srčanih otkucaja.
- ako ste ikada imali probleme sa želucem ili crijevima poput puknuća (perforacija) ili ako imate stanja koja uzrokuju upalu unutar trbuha (divertikulitis) ili Vam se rak proširio unutar trbuha (metastaze).
- ako imate poremećaje vida (vidite bljeskove svjetlosti, imate zamagljen vid ili dvoslike).
- ako imate tešku bolest bubrega.
- ako se trenutno liječite nekim od lijekova navedenih u dijelu „Drugi lijekovi i XALKORI“.

Ako se bilo koje prethodno navedeno stanje odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika.

Odmah se obratite svojem liječniku nakon uzimanja lijeka XALKORI:

- Ako osjetite jake bolove u želucu ili trbuhu, vrućicu, zimicu, nedostatak zraka, brze otkucaje srca, djelomični ili potpuni gubitak vida (na jednom ili na oba oka) ili promjene u pražnjenju crijeva.

Djeca i adolescenti

Indikacija za rak pluća nemalih stanica ne obuhvaća djecu i adolescente. Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 1 godine s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om. U djece i adolescenata lijek XALKORI je potrebno primjenjivati pod nadzorom odrasle osobe.

Drugi lijekovi i XALKORI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka XALKORI:

- klaritromicin, telitromicin, eritromicin - antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol - koriste se za liječenje gljivičnih infekcija.
- atazanavir, ritonavir, kobicistat - koriste se za liječenje HIV infekcije/SIDA-e.

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti učinkovitost lijeka XALKORI:

- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital - antiepileptici koji se koriste za liječenje konvulzija ili epileptičkih napadaja.
- rifabutin, rifampicin - koriste se za liječenje tuberkuloze.
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) - biljni lijek za liječenje depresije.

XALKORI može pojačati nuspojave povezane sa sljedećim lijekovima:

- alfentanilom i drugim kratkodjelujućim opijatima poput fentanila (lijekovi protiv bolova koji se koriste pri kirurškim zahvatima).
- kinidinom, digoksinom, dizopiramidom, amiodaronom, sotalolom, dofetilidom, ibutilidom, verapamilom, diltiazemom - koriste se za liječenje srčanih tegoba.
- lijekovima za liječenje visokog krvnog tlaka koji se zovu beta-blokatori poput atenolola, propranolola, labetalola.
- pimoizidom - koristi se za liječenje psihičkih bolesti.
- metforminom - koristi se za liječenje šećerne bolesti.
- prokainamidom - koristi se za liječenje srčane aritmije.
- cisapridom - koristi se za liječenje želučanih tegoba.
- ciklosporinom, sirolimusom i takrolimusom - koriste se u bolesnika kojima je presađen organ.
- ergot alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom) - koriste se za liječenje migrene.
- dabigatranom, antikoagulansom koji se koristi za usporavanje zgrušavanja krvi.
- kolhicinom - koristi se za liječenje gihta.
- pravastatinom - koristi se za snižavanje razine kolesterola.
- klonidinom, guanfacinom - koriste se za liječenje povišenog krvnog tlaka.
- meflokinom - koristi se za sprječavanje malarije.
- pilokarpinom - koristi se za liječenje glaukoma (teške očne bolesti).
- antikolinesterazama - koriste se za vraćanje mišićne funkcije.
- antipsihoticima - koriste se za liječenje psihičkih bolesti.
- moksifloksacinom - koristi se za liječenje bakterijskih infekcija.
- metadonom - koristi se za liječenje boli i za liječenje ovisnosti o opijatima.
- bupropionom - koristi se za liječenje depresije i odvikavanje od pušenja.
- efavirenzom, raltegravinom - koriste se za liječenje infekcije HIV-om.
- irinotekanom - lijek koristi se u kemoterapiji kod liječenja karcinoma debelog crijeva i završnog dijela debelog crijeva (rektuma).
- morfinom - koristi se za liječenje akutnih bolova i bolova kod karcinoma.
- naloksonom - koristi se za liječenje ovisnosti o opijatima i pri prestanku njihovog uzimanja.

Primjenu ovih lijekova *potrebno je izbjegavati* tijekom liječenja lijekom XALKORI.

Oralni kontraceptivi

Ako se liječite lijekom XALKORI dok koristite oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi mogu biti neučinkoviti.

XALKORI s hranom i pićem

Možete uzeti lijek XALKORI ili nakon jela ili natašte. Ne smijete posipati granule lijeka XALKORI na hranu. Trebate izbjegavati uzimanje grejpa i soka od grejpa dok se liječite lijekom XALKORI jer on može promijeniti količinu lijeka XALKORI u tijelu.

Zaštita od sunca

Izbjegavajte dulje izlaganje sunčevoj svjetlosti. Kod primjene lijeka XALKORI Vaša koža može postati osjetljiva na sunce (fotoosjetljivost) i možete lakše izgorjeti na suncu. Trebate nositi zaštitnu odjeću i/ili koristiti sredstvo za zaštitu od sunca koji će prekrivati Vašu kožu kako bi je zaštitili od opekline od sunca ako trebate biti izloženi sunčevoj svjetlosti tijekom liječenja lijekom XALKORI.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek ako ste trudni, možete zatrudnjeti ili dojite.

Preporučuje se da žene izbjegavaju trudnoću i da muškarci ne začinju dijete tijekom liječenja lijekom XALKORI jer bi XALKORI mogao naškoditi djetetu. Ako postoji bilo kakva mogućnost da osobe koje uzimaju ovaj lijek zatrudne ili začnu dijete, one moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja jer oralni kontraceptivi mogu biti nedjelotvorni dok se uzima XALKORI.

Nemojte dojiti za vrijeme liječenja lijekom XALKORI. XALKORI bi mogao naškoditi dojenčetu.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Morate biti osobito oprezni prilikom vožnje i rukovanja strojevima jer bolesnici koji uzimaju XALKORI mogu imati poremećaje vida, omaglicu i umor.

XALKORI sadrži saharozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako davati XALKORI granule u kapsulama za otvaranje

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza za djecu i adolescente s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om je 280 mg/m² dvaput dnevno kroz usta. Preporučenu dozu će odrediti liječnik Vašeg djeteta i ovisi o veličini Vašeg djeteta (tjelesnoj površini). Najviša dnevna doza u djece i adolescenata ne smije premašiti 1000 mg. Lijek XALKORI se treba davati pod nadzorom odrasle osobe.
- Potrebno je dati preporučenu dozu jednom ujutro i jednom navečer.
- Granule je potrebno davati svakoga dana u približno isto vrijeme.
- Granule se moraju dati kroz usta i ne smiju se zdrobiti, žvakati ni posipati po hrani.
- Ovojnica kapsule se ne smije progutati.

Način primjene

Za detaljnije upute o davanju granula lijeka XALKORI pročitajte dio 7., „Upute za uporabu“, na kraju ove upute o lijeku.

- Držite kapsulu tako da oznaka „Pfizer“ bude na gornjem dijelu kapsule i kucnite kapsulu kako biste bili sigurni da su sve granule spustile u donju polovicu kapsule.
- Nježno stisnite donji dio kapsule.
- Odvrnite gornji dio kapsule.
- Uspite granule izravno u djetetova usta ILI uspite granule u žlicu ili medicinsku čašicu i uspite ih u djetetova usta.
- Kucnite otvorenu kapsulu kako biste bili sigurni da su sve granule izašle iz kapsule.
- Ako se cijela doza ne može uzeti odjednom, dajte je u porcijama dok se ne primijeni cijela doza.
- Odmah nakon primjene potrebno je popiti vode kako biste bili sigurni da su sve granule progutane.
- Nakon što su sve granule progutane, mogu se dati druge tekućine ili hrana, osim soka od grejpa i samog grejpa.

Ako bude potrebno, liječnik može odlučiti smanjiti dozu koja se uzima kroz usta. Ako se pokaže da ne podnosite lijek XALKORI, liječnik može potpuno obustaviti terapiju lijekom XALKORI.

Ako uzmete više lijeka XALKORI nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše kapsula, odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti XALKORI

Što trebate učiniti ako zaboravite uzeti kapsulu, ovisi o tome koliko je vremena preostalo do sljedeće doze.

- Ako je do sljedeće doze preostalo **6 sati ili više**, uzmite propuštenu kapsulu čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je do sljedeće doze preostalo **manje od 6 sati**, preskočite propuštenu kapsulu. Zatim uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme.

Obavijestite svog liječnika o propuštenoj dozi na sljedećoj kontroli.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako povratite nakon što ste uzeli dozu lijeka XALKORI, nemojte uzeti dodatnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati XALKORI

Važno je da XALKORI uzimate svakodnevno, onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. Ako ne možete uzimati ovaj lijek onako kako Vam je propisao liječnik, ili smatrate da ga više ne trebate uzimati, odmah se javite liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Iako nisu sve nuspojave utvrđene u odraslih osoba s NSCLC-om opažene i u djece i adolescenata s ALCL-om ili IMT-om, i kod djece i adolescenata s ALCL-om ili IMT-om treba uzeti u obzir iste nuspojave zapažene u odraslih bolesnika s rakom pluća.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Morate se odmah javiti svom liječniku ako nastupi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava (pogledajte i dio 2. „Što morate znati prije nego počnete uzimati XALKORI”):

- **Zatajenje jetre**
Odmah obavijestite svog liječnika ako se osjećate umornije nego inače, ako Vam koža i bjeloočnice požute, mokraća potamni ili posmeđi (boja čaja), imate mučninu, povraćate ili Vam je oslabljen apetit, imate bolove na desnoj strani trbuha, osjećate svrbež ili Vam modrice nastaju lakše nego inače. Liječnik može napraviti krvne pretrage kako bi Vam provjerio funkciju jetre, a ako rezultati odstupaju od normalnih, liječnik može odlučiti smanjiti dozu lijeka XALKORI ili prekinuti liječenje.
- **Upala pluća**
Odmah obavijestite svog liječnika ako imate poteškoća s disanjem, osobito ako su praćene kašljem ili vrućicom.
- **Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutrofile)**
- Recite svom liječniku ukoliko dobijete vrućicu ili infekciju. Vaš liječnik može zatražiti krvne pretrage i ako su rezultati neuobičajeni, može odlučiti smanjiti dozu lijeka XALKORI.
- **Ošamućenost, nesvjestica ili nelagoda u prsnom košu**
Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite ove simptome koji bi mogli biti znakovi promjena u električnoj aktivnosti srca (što se vidi na elektrokardiogramu) ili poremećaja

srčanog ritma. Liječnik će možda učiniti elektrokardiogram kako bi provjerio da nemate nikakvih problema sa srcem tijekom liječenja lijekom XALKORI.

- **Djelomični ili potpuni gubitak vida na jednom ili na oba oka**

Recite odmah svom liječniku ako iskusite bilo kakve nove probleme s vidom, gubitak vida ili bilo koju promjenu u vidu poput poteškoća gledanja na jedno ili na oba oka. Vaš liječnik može zaustaviti ili trajno prekinuti liječenje lijekom XALKORI i uputiti Vas oftalmologu.

Za djecu i adolescente koji uzimaju lijek XALKORI za liječenje ALK-pozitivnog ALCL-a ili ALK-pozitivnog IMT-a: liječnik Vas treba uputiti oftalmologu prije početka primjene lijeka XALKORI i unutar 1 mjeseca od početka primjene lijeka XALKORI radi provjere postoje li problemi s vidom. Trebate obaviti pregled vida svaka 3 mjeseca tijekom liječenja lijekom XALKORI i češće ako se pojave bilo kakvi novi problemi s vidom.

- **Teški problemi sa želucem i crijevima (gastrointestinalni problemi) u djece i adolescenata s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om**

Lijek XALKORI može uzrokovati teški proljev, mučninu ili povraćanje. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave problemi s gutanjem, povraćanjem ili proljevom tijekom liječenja lijekom XALKORI. Liječnik Vam može prema potrebi dati lijekove za sprječavanje ili liječenje proljeva, mučnine i povraćanja. Liječnik Vam može preporučiti da unosite više tekućine odnosno propisati nadomještanje elektrolita ili drugu vrstu nutritivne potpore ako se pojave teški simptomi.

Druge nuspojave lijeka XALKORI opažene u odraslih osoba s NSCLC-om mogu biti:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- poremećaji vida (bljeskovi svjetlosti, zamagljen vid, osjetljivost na svjetlo, plutajuće mutnine („mušice“) u vidnom polju ili dvoslike, koji često nastupaju ubrzo nakon početka liječenja lijekom XALKORI).
- nadražen želudac, uključujući povraćanje, proljev, mučninu.
- edem (prekomjerna količina tekućine u tkivima, što uzrokuje oticanje šaka i stopala).
- zatvor.
- odstupanja u rezultatima krvnih testova jetrene funkcije.
- smanjeni apetit.
- umor.
- omaglica.
- neuropatija (osjećaj utrnulosti ili trnaca i bockanja u zglobovima ili udovima).
- promjena osjeta okusa.
- bol u trbuhu.
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija).
- kožni osip.
- smanjena brzina srčanih otkucaja.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- probavne tegobe.
- povišene razine kreatinina u krvi (mogu ukazivati na neispravan rad bubrega).
- povišene razine enzima alkalne fosfataze u krvi (pokazatelj disfunkcije ili oštećenja organa, naročito jetre, gušterače, kosti, štitnjače ili žučnog mjehura).
- hipofosfatemija (niska razina fosfata u krvi što može uzrokovati smetenost ili slabost u mišićima).
- zatvorene vrećice ispunjene tekućinom u bubrezima (bubrežne ciste).
- nesvjestica.
- upala jednjaka (cijevi za gutanje).
- smanjene razine testosterona, muškog spolnog hormona.
- zatajenje srca.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- puknuće (perforacija) u želucu ili crijevima.
- osjetljivost na sunčevu svjetlost (fotoosjetljivost).
- povišene vrijednosti u krvnim pretragama napravljenim radi provjere oštećenja mišića (visoke razine kreatin fosfokinaze).

Druge nuspojave lijeka XALKORI opažene u djece i adolescenata s ALK-pozitivnim ALCL-om ili ALK-pozitivnim IMT-om mogu biti:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- odstupanja u rezultatima krvnih testova jetrene funkcije.
- poremećaji vida (bljeskovi svjetlosti, zamagljen vid, osjetljivost na svjetlo, plutajuće mutnine („mušice“) u vidnom polju ili dvoslike, koji često nastupaju ubrzo nakon početka liječenja lijekom XALKORI).
- bol u trbuhu.
- povišene razine kreatinina u krvi (mogu ukazivati na neispravan rad bubrega).
- anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica).
- nizak broj trombocita u pretragama krvi (može povećati rizik od pojave krvarenja i stvaranja modrica).
- umor.
- smanjeni apetit.
- zatvor.
- edem (prekomjerna količina tekućine u tkivima, što uzrokuje oticanje šaka i stopala).
- povišene razine enzima alkalne fosfataze u krvi (pokazatelj disfunkcije ili oštećenja organa, naročito jetre, gušterače, kosti, štitnjače ili žučnog mjehura).
- neuropatija (osjećaj utrnulosti ili trnaca i bockanja u zglobovima ili udovima).
- omaglica.
- probavne tegobe.
- promjena osjeta okusa.
- hipofosfatemija (niska razina fosfata u krvi što može uzrokovati smetenost ili slabost u mišićima).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- kožni osip.
- upala ezofagusa (dio probavnog sustava koji služi za gutanje, jednjak).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati XALKORI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
- Ne smijete koristiti pakiranje koje je oštećeno ili se vidi da je prethodno otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Bacite praznu(e) ovojnicu(e) kapsule(a) XALKORI granula u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek XALKORI sadrži

- Djelatna tvar u lijeku XALKORI je krizotinib.
XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje: jedna kapsula sadrži 20 mg krizotiniba
XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje: jedna kapsula sadrži 50 mg krizotiniba
XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje: jedna kapsula sadrži 150 mg krizotiniba
- Drugi sastojci su (pogledajte i dio 2, „XALKORI sadrži saharozu“):
Sadržaj granula: stearilni alkohol, poloksamer, saharoza, talk (E553b), hipromeloza (E464), makrogol (E1521), glicerilmonostearat (E471), trigliceridi, srednje duljine lanca.
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), boja Brilliant blue (E133) ili željezov oksid, crni (E172).
Tinta za označavanje: šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), željezov oksid, crni (E172).

Kako XALKORI izgleda i sadržaj pakiranja

XALKORI granule su bijele do gotovo bijele i nalaze se u kapsulama za otvaranje.

XALKORI 20 mg granule u kapsulama za otvaranje imaju kapsulu koja se sastoji od svjetloplave kapice kapsule, s oznakom „Pfizer“ otisnutom u crnoj tinti i bijelog tijela kapsule s oznakom „CRZ 20“ otisnutom u crnoj tinti.

XALKORI 50 mg granule u kapsulama za otvaranje imaju kapsulu koja se sastoji od sive kapice kapsule, s oznakom „Pfizer“ otisnutom u crnoj tinti i svjetlosivog tijela kapsule s oznakom „CRZ 50“ otisnutom u crnoj tinti.

XALKORI 150 mg granule u kapsulama za otvaranje imaju kapsulu koja se sastoji od svjetloplave kapice kapsule, s oznakom „Pfizer“ otisnutom u crnoj tinti i svjetloplavim tijelom kapsule s oznakom „CRZ 150“ otisnutom u crnoj tinti.

Dostupne su u plastičnim bočicama sa 60 kapsula za otvaranje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
Vlaams-Brabant 1930
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +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 6785800

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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku i informacije na različitim jezicima dostupne su kada se pomoću mobilnog uređaja skenira QR kod na vanjskoj kutiji.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

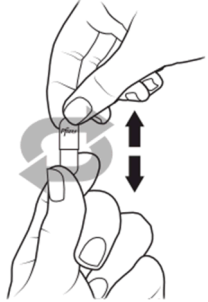
Pročitajte cijeli dio 7 prije korištenja XALKORI granula u kapsulama za otvaranje.

Pribor potreban za davanje XALKORI granula:

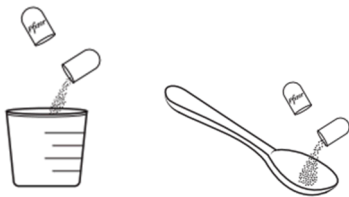
- XALKORI granule sadržane u kapsuli(ama), kako je Vaš liječnik propisao.
- prema želji/potrebi žlica ili medicinska čašica (ne dolazi priložena uz lijek).

Priprema XALKORI granula (od 1. do 3. koraka):

1. korak	Izvadite broj kapsula potreban za propisanu dozu XALKORI granula iz svake (od) bočice(a).
2. korak	• Držite kapsulu tako da je oznaka „Pfizer“ na gornjem dijelu kapsule. • Kucnite kapsulu kako biste bili sigurni da su granule pale na dno. Nježno stisnite donji dio kapsule kako biste olabavili nalijevanje gornjeg dijela kapsule na donji. 

3. korak	Pažljivo držite i okrenite gornji i donji dio ovojnice kapsule u suprotnim smjerovima te ih odvojite kako biste otvorili kapsulu. 
------------------------	---

Davanje XALKORI granula (4. korak): Postoje **2 načina** za davanje granula Vašem djetetu kroz usta.

	1. način (Uspite ih izravno u usta Vašeg djeteta)	• Uspite sve granule iz 1 kapsule izravno u usta Vašeg djeteta. • Nježno prstom kucnite tijelo kapsule koliko je potrebno da sve granula izađu iz tijela kapsule. • Odmah nakon davanja granula lijeka XALKORI, dajte Vašem djetetu dovoljnu količinu vode kako biste bili sigurni da su sve granule progutane. • Ako je potrebno više od 1 kapsule za propisanu dozu, ponovite postupak davanja granula u usta za svaku kapsulu koju otvorite, a nakon čega treba dati djetetu vodu. 
4. korak	2. način (Uspite ih u usta iz pomagala za davanje doze)	• Granule iz kapsule(a) potrebne(ih) za postizanje propisane doze uspite u suho pomagalo za davanje doze. • Uspite granule iz pomagala za davanje doze u usta Vašeg djeteta. • Odmah nakon davanja granula lijeka XALKORI, dajte mu dovoljnu količinu vode kako biste bili sigurni da su sve granule progutane. • Ako Vaše dijete ne može odjednom uzeti propisanu dozu, dajte mu granule u usta u onoliko porcija koliko mu odgovara, pri čemu mu nakon svake porcije treba dati vodu, i tako sve dok se ne primijeni cijela doza. 

Nakon što je završen 4. korak, mogu se dati druge tekućine ili hrana, osim soka od grejpa ili samog grejpa.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni kako pripremiti ili dati propisanu dozu granula lijeka XALKORI Vašem djetetu.