

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 200 mg kemény kapszula
XALKORI 250 mg kemény kapszula

XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában
XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában
XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

XALKORI 200 mg kemény kapszula
200 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

XALKORI 250 mg kemény kapszula
250 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában
20 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)
6 mg szacharózt tartalmaz nyitható kapszulánként.

XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában
50 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)
14 mg szacharózt tartalmaz nyitható kapszulánként.

XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában
150 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)
43 mg szacharózt tartalmaz nyitható kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

XALKORI 200 mg kemény kapszula
Fehér színű, átlátszatlan és rózsaszín átlátszatlan kemény kapszula felső részén „Pfizer”, alsó részén „CRZ 200” jelöléssel.

XALKORI 250 mg kemény kapszula
Rózsaszín átlátszatlan kemény kapszula, felső részén „Pfizer”, alsó részén „CRZ 250” jelöléssel.

Granulátum nyitható kapszulában

A granulátum fehér vagy törtfehér színű, és átlátszatlan kemény kapszulákba van töltve.

XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában
Fekete tintával írt, „Pfizer” feliratú világoskék színű kapszulakupak és fekete tintával nyomtatott „CRZ 20” feliratú fehér színű kapszulatest.

XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában

Fekete tintával írt, „Pfizer” feliratú szürke kapszulakupak és fekete tintával nyomtatott „CRZ 50” feliratú világosszürke színű kapszulatest.

XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában

Fekete tintával írt, „Pfizer” feliratú világoskék színű kapszulakupak és fekete tintával nyomtatott „CRZ 150” feliratú világoskék színű kapszulatest.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A XALKORI monoterápiaként történő alkalmazása a következő esetekben javallott:

- Anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma ((*non-small cell lung cancer*, NSCLC) elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél.
- A korábban már kezelt, anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére felnőtteknél.
- A ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére felnőtteknél.
- Relabáló vagy refrakter szisztémás anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, anaplasticus nagysejtes lymphoma (ALCL) kezelésére gyermekeknél és serdülőknél ($\geq 1 - < 18$ éves kor között).
- Recidiváló vagy refrakter, anaplasticus lymphoma-kináz (ALK)-pozitív, nem rezekálható gyulladásos myofibroblasztos tumor (IMT) kezelésére gyermekeknél és serdülőknél ($\geq 1 - < 18$ éves kor között).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

ALK és ROS1-vizsgálat

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

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

Adagolás

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

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

ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők

A krizotinib javasolt kezdő adagolása a gyermekek és serdülők esetén a testfelület (body surface area, BSA) alapján kerül kiszámításra. A krizotinib ajánlott dózisa ALCL-ben vagy IMT-ben szenvedő

gyermekek és serdülők esetén naponta kétszer 280 mg/m² szájon át a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A $\geq 1,34$ m² BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők számára ajánlott adagolás az 1. táblázatban található. Ha szükséges, a kívánt dózis különböző erősségű krizotinib-kapszulák kombinálásával érhető el.

1. táblázat Gyermekek és serdülők, akiknek a testfelülete (BSA) $\geq 1,34$ m²: az ajánlott krizotinib-kapszula* kezdő dózisa

Testfelület (BSA)**	Dózis (naponta kétszer)	Teljes napi dózis
1,34–1,51 m ²	400 mg (2 × 200 mg kapszula)	800 mg
1,52–1,69 m ²	450 mg (1 × 200 mg kapszula + 1 × 250 mg kapszula)	900 mg
$\geq 1,70$ m ²	500 mg (2 × 250 mg kapszula)	1000 mg

* A XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszulára vonatkozik.

** A $< 1,34$ m² BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők esetén lásd a 2. táblázatot.

A $< 1,34$ m² BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők esetében a XALKORI granulátumot tartalmazó nyitható kapszulákat kell alkalmazni. A $< 1,34$ m² BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők számára ajánlott adagolás a 2. táblázatban található.

A granulátumokat tartalmazó kapszulák 3 dóziserősségben kaphatók: 20 mg, 50 mg és 150 mg krizotinib. Ha szükséges, a kívánt dózis különböző erősségű krizotinib-granulátumot tartalmazó nyitható kapszulák kombinálásával érhető el. Egy dózishoz legfeljebb 4 kapszula lesz szükséges (lásd 2. táblázat).

2. táblázat Gyermekek és serdülők, akiknek a testfelülete (BSA) 0,38 m² – 1,33 m² közötti: az ajánlott krizotinib-granulátum* kezdő dózisa

Testfelület (BSA)**	Dózis (naponta kétszer)	Teljes napi dózis
0,38–0,46 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,47–0,51 m ²	140 mg (2 × 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
0,52–0,61 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,62–0,80 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg
0,81–0,97 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
0,98–1,16 m ²	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
1,17–1,33 m ²	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* A 20 mg-os, 50 mg-os és 150 mg-os krizotinib-granulátumot tartalmazó nyitható kapszulákra vonatkozik.

** A 0,38 m²-nél kisebb BSA-val rendelkező betegek számára ajánlott dózis nem került meghatározásra. A $\geq 1,34$ m² BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők esetén lásd az 1. táblázatot.

A krizotinibet gyermekeknek és serdülőknek felnőtt felügyelete mellett kell beadni.

Dózismódosítás

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján az adagolás abbahagyása és/vagy a dózis csökkentése lehet szükséges.

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

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

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

A dózis haematológiai és nem haematológiai toxicitások miatti csökkentésére vonatkozó ajánlásokat a 3. és a 4. táblázat tartalmazza. A naponta kétszer 250 mg krizotinibnél kisebb dózissal kezelt betegeknél kövesse a 3. és 4. táblázat dóziscsökkentési ajánlásait.

3. táblázat Felnőtt betegek: a XALKORI dózisének módosítása – haematológiai toxicitások^{a,b}

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

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

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

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

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

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

4. táblázat Felnőtt betegek: a XALKORI dózisének módosítása – nem haematológiai toxicitások

CTCAE ^a fokozat	XALKORI kezelés
3. vagy 4. fokozatú glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) vagy glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT) emelkedés, ≤ 1 . fokozatú összbilirubinszint emelkedéssel	≤ 1 . fokozatúig vagy a kiindulási értékig történő javulásig abba kell hagyni, majd naponta egyszer 250 mg-mal újra kell kezdeni, és naponta kétszer 200 mg-ra kell emelni, ha klinikailag tolerálható. ^{b,c}
2., 3. vagy 4. fokozatú GPT- vagy GOT-szint emelkedés, egyidejű 2., 3. vagy 4. fokozatú összbilirubinszint emelkedéssel (cholestasis vagy haemolysis nélkül)	Végleg abba kell hagyni.
Bármilyen fokozatú interstitialis tüdőbetegség (<i>interstitial lung disease</i> , ILD)/pneumonitis	ILD/pneumonitis gyanúja esetén abba kell hagyni, és a kezeléssel összefüggő ILD/pneumonitis diagnosztizálása esetén végleg abba kell hagyni. ^d
3. fokozatú QTc-megnyúlás	≤ 1 . fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, ellenőrizni és szükség esetén korrigálni kell az elektrolitok szintjét, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. ^{b,c}
4. fokozatú QTc-megnyúlás	Végleg abba kell hagyni.
2. vagy 3. fokozatú bradycardia ^{d, e}	≤ 1 . fokozatúig történő javulásig vagy legalább 60-as szívfrekvencia eléréséig abba kell hagyni.

CTCAE ^a fokozat	XALKORI kezelés
Tüneteket okozó, lehet súlyos vagy klinikailag jelentős, orvosi beavatkozás szükséges	Értékelni kell az ismert bradycardiát okozó vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazását. Ha azonosítható a tünethez hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, és abbahagyják, vagy módosítják az adagját, ≤ 1. fokozatúig történő javulás vagy legalább 60-as szívfrekvencia elérése esetén újra kell kezdeni a korábbi adaggal. Ha nem azonosítható a tünethez hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, vagy azt nem hagyják abba, vagy nem módosítják az adagját, ≤ 1. fokozatúig történő javulás vagy legalább 60-as szívfrekvencia elérése esetén újra kell kezdeni csökkentett adaggal.^c
4. fokozatú bradycardia ^{d,e,f} Életveszélyes következmények, sürgős beavatkozás szükséges	Végleg abba kell hagyni, ha nem azonosítható olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, amely a tünethez hozzájárul. Ha azonosítható a tünethez hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, és abbahagyják, vagy módosítják az adagját, ≤ 1. fokozatúig történő javulás vagy legalább 60-as szívfrekvencia elérése esetén újra kell kezdeni napi egyszer^c 250 mg-os adaggal, gyakori monitorozás mellett.
4. fokozatú látászavar (látásvesztés)	Abba kell hagyni a súlyos látásvesztés kivizsgálása alatt.

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

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

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

^d Lásd 4.4 és 4.8 pont.

^e A szívfrekvencia 60/percnél alacsonyabb.

^f Recidíva esetén végleg abba kell hagyni.

ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők
Ha az ajánlott kezdő dózissal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a dózis csökkentésére van szükség, akkor a XALKORI dózisát $\geq 1,34 \text{ m}^2$ BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők esetén az 5. táblázat szerint kell csökkenteni.

5. táblázat Gyermekek és serdülők, akiknek a testfelülete (BSA) $\geq 1,34 \text{ m}^2$: a XALKORI kapszula* dózisának ajánlott csökkentése

Testfelület (BSA) ^{**}	Első dóziscsökkentés		Második dóziscsökkentés ^{***}	
	Dózis (naponta kétszer*)	Teljes napi dózis	Dózis (naponta kétszer*)	Teljes napi dózis
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

* A XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszulára vonatkozik.

** Az $< 1,34 \text{ m}^2$ BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők esetén lásd a 6. táblázatot.

*** Az alkalmazást végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik 2 dóziscsökkentést követően sem tolerálják a krizotinibet.

Ha az ajánlott kezdő dózissal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a dózis csökkentésére van szükség, akkor a XALKORI dózisát $< 1,34 \text{ m}^2$ BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők esetén a 6. táblázat szerint kell csökkenteni.

6. táblázat Gyermekek és serdülők, akiknek a testfelülete (BSA) $0,38 \text{ m}^2 - 1,33 \text{ m}^2$ közötti: az ajánlott XALKORI granulátum* dózisának ajánlott csökkentése

Testfelület (BSA)**	Első dóziscsökkentés		Második dóziscsökkentés***	
	Dózis (naponta kétszer)	Teljes napi dózis	Dózis (naponta kétszer)	Teljes napi dózis
$0,38-0,46 \text{ m}^2$	90 mg ($2 \times 20 \text{ mg} + 1 \times 50 \text{ mg}$)	180 mg	70 mg ($1 \times 20 \text{ mg} + 1 \times 50 \text{ mg}$)	140 mg
$0,47-0,51 \text{ m}^2$	100 mg ($2 \times 50 \text{ mg}$)	200 mg	80 mg ($4 \times 20 \text{ mg}$)	160 mg
$0,52-0,61 \text{ m}^2$	120 mg ($1 \times 20 \text{ mg} + 2 \times 50 \text{ mg}$)	240 mg	90 mg ($2 \times 20 \text{ mg} + 1 \times 50 \text{ mg}$)	180 mg
$0,62-0,80 \text{ m}^2$	150 mg ($1 \times 150 \text{ mg}$)	300 mg	120 mg ($1 \times 20 \text{ mg} + 2 \times 50 \text{ mg}$)	240 mg
$0,81-0,97 \text{ m}^2$	200 mg ($1 \times 50 \text{ mg} + 1 \times 150 \text{ mg}$)	400 mg	150 mg ($1 \times 150 \text{ mg}$)	300 mg
$0,98-1,16 \text{ m}^2$	220 mg ($1 \times 20 \text{ mg} + 1 \times 50 \text{ mg} + 1 \times 150 \text{ mg}$)	440 mg	170 mg ($1 \times 20 \text{ mg} + 1 \times 150 \text{ mg}$)	340 mg
$1,17-1,33 \text{ m}^2$	250 mg ($2 \times 50 \text{ mg} + 1 \times 150 \text{ mg}$)	500 mg	200 mg ($1 \times 50 \text{ mg} + 1 \times 150 \text{ mg}$)	400 mg

* A 20 mg-os, 50 mg-os és 150 mg-os krizotinib-granulátumot tartalmazó nyitható kapszulára vonatkozik.

** Az $\geq 1,34 \text{ m}^2$ BSA-val rendelkező gyermekek és serdülők esetén lásd az 5. táblázatot.

*** Az alkalmazást végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik 2 dóziscsökkentést követően sem tolerálják a krizotinibet.

Az ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén a haematológiai és nem haematológiai mellékhatások miatt történő ajánlott dózismódosítást az 7. és a 8. táblázat tartalmazza.

7. táblázat Gyermek és serdülő: a XALKORI dózisának módosítása – haematológiai mellékhatások

CTCAE ^a fokozat	XALKORI adagolása
Abszolút neutrofilszám (ANC)	
4. fokozatú neutrofilszám- (ANC-) csökkenés	Első előfordulás: ≤ 2. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. Második előfordulás: • Lázas neutropeniával vagy fertőzőes szövődménnyel társuló recidíva esetén véglegesen abba kell hagyni. • Nem szövődményes 4. fokozatú neutropenia esetén vagy végleg abba kell hagyni, vagy ≤ 2. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. ^b
Thrombocytaszám	
3. fokozatú thrombocytaszám-csökkenés (egyidejű vérzéssel)	≤ 2. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd ugyanazzal a dózissal újra kell kezdeni.
4. fokozatú thrombocytaszám-csökkenés	≤ 2. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. Recidíva esetén végleg abba kell hagyni.
Anaemia	
3. fokozat	≤ 2. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd ugyanazzal a dózissal újra kell kezdeni.
4. fokozat	≤ 2. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. Recidíva esetén végleg abba kell hagyni.

- a. A fokozat megállapítása a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) (4.0-s verzió) beosztása szerint történik.
b. Az alkalmazást végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik 2 dóziscsökkentést követően nem tudják tolerálni a XALKORI-t – kivéve, ha az 5. és 6. táblázat másként nem jelzi.

Javasolt a teljes vérkép monitorozása (beleértve a differenciált értékeket is) a kezelés első hónapjában hetente, majd legalább havonta, és gyakrabban ellenőrizve, ha 3. vagy 4. fokozatú eltérések, láz vagy fertőzés lép fel.

8. táblázat Gyermek és serdülő: a XALKORI dózisának módosítása – nem haematológiai mellékhatások

CTCAE ^a fokozat	XALKORI adagolása
3. vagy 4. fokozatú GPT-vagy GOT-emelkedés, ≤ 1. fokozatú összbilirubinszint emelkedéssel	≤ 1. fokozatúig történő javulásig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb adagolási renddel újra kell kezdeni.
2., 3. vagy 4. fokozatú GPT- vagy GOT-szint emelkedés, egyidejű 2., 3. vagy 4. fokozatú összbilirubinszint emelkedéssel (cholestasis vagy haemolysis nélkül)	Végleg abba kell hagyni.
Bármilyen fokozatú, a készítményhez köthető interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis	Végleg abba kell hagyni.
3. fokozatú QTc-megnyúlás	A kiindulási állapotig történő javulásig vagy 481 ms-nál rövidebb QTc-érték eléréséig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni.
4. fokozatú QTc-megnyúlás	Végleg abba kell hagyni.

CTCAE ^a fokozat	XALKORI adagolása
2. vagy 3. fokozatú bradycardia ^b Tüneteket okozó, lehet súlyos vagy klinikailag jelentős, orvosi beavatkozás szükséges	A beteg életkorának megfelelő nyugalmi pulzusszámmig (az életkoronkénti 2,5-es percentilis normák alapján) történő javulásig abba kell hagyni, az alábbiak szerint: • 1 – < 2 év: 91/perc vagy magasabb • 2 – 3 év: 82/perc vagy magasabb • 4 – 5 év: 72/perc vagy magasabb • 6 – 8 év: 64/perc vagy magasabb • > 8 év: 60/perc vagy magasabb
4. fokozatú bradycardia ^{b,c} Életveszélyes következmények, sürgős beavatkozás szükséges	Végleg abba kell hagyni, ha nem azonosítható olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, amely a tünethez hozzájárul. Ha azonosítható a tünethez hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, és abbahagyják, vagy módosítják a dózisát, ≤ 1. fokozatúig történő javulás vagy a tüneteket okozó vagy súlyos, klinikailag jelentős bradycardia kezelésére felsorolt szívfrekvencia-kritériumok teljesülése esetén az 5. táblázatban ^c szereplő második dóziscsökkentési szinten kell újrakezdeni, gyakori monitorozás mellett.
3. fokozatú hányinger Nem megfelelő szájon át történő adagolás több mint 3 napig, orvosi beavatkozás szükséges	3. fokozat (a legmagasabb fokú orvosi kezelés ellenére): a tünetek megszűnéséig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. ^d
3., 4. fokozatú hányás Több mint 6 epizód 24 órán belül több mint 3 napon át, orvosi beavatkozás szükséges, azaz szondán keresztül táplálás vagy kórházi kezelés; életveszélyes következményekkel jár, sürgős beavatkozás javasolt	3. vagy 4. fokozat (a legmagasabb fokú orvosi kezelés ellenére): a tünetek megszűnéséig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. ^d
3., 4. fokozatú hasmenés Székletürítési gyakoriság emelkedése napi 7 vagy több alkalommal a kiindulási értékhez képest, inkontinencia, kórházi kezelés javasolt; életveszélyes következményekkel jár, sürgős beavatkozás javasolt	3. vagy 4. fokozat (a legmagasabb fokú orvosi kezelés ellenére): a tünetek megszűnéséig abba kell hagyni, majd a következő alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni. ^d
1. (enyhe tünetek), 2. (közepesen súlyos tünetek, amelyek befolyásolják az életkornak megfelelő mindennapi tevékenységek végzését) fokozatú látászavar	1. vagy 2. fokozat: szükséges a tünetek monitorozása, és a tünetek szemésznek történő jelentése. 2. fokozatú látászavar esetén megfontolandó a dózis csökkentése.
3., 4. fokozatú látászavar (látásvesztés, jelentős mértékű látáscsökkenés)	3. vagy 4. fokozat: abba kell hagyni a súlyos látásvesztés kivizsgálásáig. Végleg abba kell hagyni, ha nem azonosítható más kiváltóok a kivizsgálás során.

a. A fokozat megállapítása a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) (4.0-s verzió) beosztása szerint történik.

b. Az életkoronkénti 2,5-es percentilis normáknál alacsonyabb nyugalmi szívfrekvencia.

c. Recidíva esetén végleg abba kell hagyni.

d. Az alkalmazást végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik 2 dóziscsökkentést követően nem tudják tolerálni a krizotinibet – kivéve, ha az 5. és 6. táblázat másként nem jelzi.

Májkárosodás

A krizotinibet a máj nagymértékben metabolizálja. A krizotinib-kezelést májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4. és 8. táblázat és 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Módosítások ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek esetén

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

Módosítások ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó módosítások a felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak (lásd 5.2 pont). Nem javasolt a krizotinib kezdő dózisének módosítása enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (azoknál, akiknél a GOT-érték nagyobb mint a normálérték felső határa és az összbilirubin nem nagyobb mint a normálérték felső határa, vagy a GOT és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határa, de nem nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese). A krizotinib ajánlott kezdő dózisa közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (a GOT és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, de nem nagyobb mint a normálérték felső határának háromszorosa) a BSA alapján számított első dóziscsökkentési szint, amely az 5. és 6. táblázatban látható. A krizotinib javasolt kezdő dózisa súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (a GOT és összbilirubin nagyobb mint a normálérték felső határának háromszorosa) a BSA alapján számított második dóziscsökkentési szint, amely az 5. és 6. táblázatban látható.

Vesekárosodás

Módosítások ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek esetén

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

Módosítások ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó módosítások a felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálaton alapulnak (lásd 5.2 pont). A Schwartz-egyenlettel számolt enyhe (kreatinin-clearance ≥ 60 ml/perc és < 90 ml/perc) és közepesen súlyos (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc és < 60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a kezdő dózis módosítása nem javasolt. A krizotinib javasolt kezdő dózisa dialízist nem igénylő, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a BSA alapján számított második dóziscsökkentési szint, amely az 5. és 6. táblázatban látható. A dózis a BSA alapján számított (lásd 5. és 6. táblázat), valamint az egyéni

biztonságosság és tolerálhatóság alapján legalább 4 hetes kezelés után az első dóziscsökkentési szintre emelhető.

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

A krizotinib biztonságosságát és hatásosságát ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A krizotinib biztonságosságát és hatásosságát 3 – < 18 éves kor közötti, relabáló vagy refrakter szisztémás ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő, és 2 – < 18 éves kor közötti, nem rezekálható, recidiváló vagy refrakter ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében igazolták (lásd 4.8 és 5.1 pont). A krizotinib-kezelésre vonatkozó biztonságossági és hatásossági adatok 3 év alatti ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő, illetve 2 évesnél fiatalabb ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A XALKORI étkezés után vagy éhgyomorra is bevehető. A XALKORI granulátumot nem szabad ételre szórni. A grépfrút vagy a grépfrútlé kerülendő, mivel az növelheti a krizotinib plazmakoncentrációját. A lyukaslevelű orbáncfű kerülendő, mivel az csökkentheti a krizotinib plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Ha egy adag kimaradt, akkor azt azonnal be kell venni, amint a betegnek vagy gondozójának ez eszébe jut, kivéve, ha kevesebb, mint 6 óra van hátra a következő tervezett adagig –ebben az esetben a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott adagot. A betegek nem vehetnek be egyszerre 2 adagot a kihagyott adag pótlására.

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

A XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszulákat egészben kell lenyelni, lehetőség szerint vízzel, és nem szabad azokat összetörni, feloldani vagy felnyitni.

XALKORI granulátum nyitható kapszulában

A nyitható kapszulákban lévő granulátumokat nem szabad szétrágni, összetörni vagy ételre szórni. A kapszulahéjat nem szabad lenyelni, hanem a következők szerint óvatosan fel kell nyitni:

- A kapszulát úgy kell megfogni, hogy a rányomtatott „Pfizer” felirat a felső részén legyen, és meg kell ütögetni, hogy az összes granulátum a kapszula alsó felébe kerüljön.
- A kapszula alját óvatosan össze kell nyomni.
- A kapszula tetejét és alját ellentétes irányban el kell forgatni és szét kell húzni, hogy a kapszula szétnyíljon.
- A kapszula/kapszulák felnyitása után a granulátum 2 módon adható be:
 1. A tartalom közvetlenül a beteg szájába történő öntésével; VAGY
 2. A tartalom kiürítése a beadást végző személy által biztosított száraz, szájon át történő adagolást lehetővé tévő eszközbe (pl. kanál, gyógyszeradagoló csésze). A granulátumot ezután a beteg szájába kell önteni az adagolóeszköz segítségével.
- Bármelyik módszert is alkalmazzák, a kapszulát meg kell ütögetni, hogy az összes granulátum beadásáról gondoskodjanak.

Ha a nyitható kapszulákban lévő granulátumok teljes felírt dózisát nem lehet egyszerre bevenni, a nyitható kapszulákban lévő granulátumokat megfelelő adagokban kell beadni, amíg a teljes felírt dózist be nem adták. Közvetlenül az egyes dózisok beadása után elegendő mennyiségű vizet kell adni, ezáltal biztosítva az összes gyógyszer lenyelését. A gyógyszer lenyelése után más folyadékok vagy ételek is

fogyaszthatók (kivéve a 4.5 „*Hatóanyagok, amelyek növelhetik a krizotinib plazmakoncentrációját*” című részben említetteket).

A nyitható kapszulákban lévő granulátumok beadásának részletes ábrái a Betegtájékoztatóban láthatók.

ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők

A krizotinib-kezelés előtt és alatt ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén javasolt a hányinger és hányás megelőzése érdekében hányáscsillapítók alkalmazása. A gastrointestinalis toxicitás kezelésére standard hányás- és hasmenés elleni szerek alkalmazása javasolt. Szupportív kezelés, úgy mint intravénásan vagy szájon át történő hidratálás, elektrolitpótlás és táplálkozási támogatás javasolt, ha ez klinikailag indokolt (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ALK és a ROS1 státus értékelése

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

Hepatotoxicitás

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

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

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

A QT-távolság megnyúlása

Klinikai vizsgálatokban a krizotinib-kezelésben részesült betegek körébenQTc-megnyúlást figyeltek meg (lásd 4.8 és 5.2 pont), ami ventricularis tachyarrhythmiákat (pl. *torsades de pointes*-t) vagy hirtelen halált okozhat. A kezelés elkezdése előtt a krizotinib előnyeit és potenciális kockázatait mérlegelni kell olyan betegek esetében, akik már meglévő bradycardiában szenvednek, akiknek az anamnesisébenQTc-megnyúlás szerepel vagy arra hajlamosak, akik antiarrhythmias szereket vagy olyan gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-szakaszt, valamint akik releváns, már meglévő szívbetegségben és/vagy elektrolitzavarokban szenvednek. A krizotinibet

óvatosan kell adni az ilyen betegeknek, és az EKG, az elektrolitok és a vesefunkció rendszeres ellenőrzése szükséges. A krizotinib alkalmazása esetén az első adag beadása előtti lehető legközelebb eső időpontban EKG-t kell készíteni, és meg kell határozni az elektrolitok (például kalcium, magnézium, kálium) szintjét, és javasolt az EKG és az elektrolitok időszakos ellenőrzése, főként a kezelés kezdetén, hányás, hasmenés, dehidráció vagy károsodott vesefunkció esetén. Szükség esetén korrigálni kell az elektrolitokat. Ha a QTc legalább 60 msec-mal hosszabb a kiindulási értéknél, de a QTc < 500 msec, a krizotinib-kezelést abba kell hagyni, és kardiológus véleményét kell kérni. Ha a QTc 500 msec értékre vagy a fölé emelkedik, azonnal kérni kell egy kardiológus véleményét. Azokat a betegeket illetően, akiknél QTc-megnyúlás alakul ki, lásd a 4.2, 4.8 és 5.2 pontot.

Bradycardia

A klinikai vizsgálatokban a krizotinibbel kezelt, ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek 13%-ánál, illetve az ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők 17%-ánál számoltak be bármilyen okból fellépő bradycardiáról. A krizotinibbel kezelt betegek körében előfordulhat tüneteket (például syncope, szédülés, hypotensio) okozó bradycardia. Előfordul, hogy a krizotinib teljes szívfrekvencia-csökkentő hatása csak több héttel a kezelés kezdete után alakul ki. A tüneteket okozó bradycardia fokozott kockázata miatt lehetőség szerint kerülni kell a krizotinib és más, bradycardiát okozó szerek együttes alkalmazását [ilyenek a béta-blokkolók, a nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlók (pl. a verapamil és a diltiazem), a klonidin és a digoxin]. Rendszeresen ellenőrizni kell a szívfrekvenciát és a vérnyomást. Tünetmentes bradycardia esetében nem szükséges a dózist módosítani. Azoknak a betegeknek a kezeléséről, akiknél tüneteket okozó bradycardia alakul ki, lásd a „Dózismódosítás” és a „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” című részeket (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Szívelégtelenség

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

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

Neutropenia és leukopenia

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében a krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran számoltak be 3. vagy 4. fokozatú neutropeniáról (12%). ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében a krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran számoltak be 3. vagy 4. fokozatú neutropeniáról (68%). ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek körében gyakran (3%), ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében pedig nagyon gyakran (24%) számoltak be 3. vagy 4. fokozatú leukopeniáról (lásd 4.8 pont). A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kevesebb mint 0,5%-ában tapasztaltak lázas neutropeniát. Az ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében egy beteg esetén jelentettek gyakori lázas neutropeniát (2,4%). A kvalitatív fehérvérsejtszám vizsgálatát is magába foglaló teljes vérkép ellenőrzése szükséges a klinikai javallat szerint; a vizsgálatokat gyakrabban kell ismételni, ha 3. vagy 4. fokozatú eltéréseket észlelnek, vagy ha láz vagy fertőzés alakul ki (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis perforatio

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

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

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

Vesére gyakorolt hatások

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

Vesekárosodás

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

Látásra gyakorolt hatások

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

A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során az ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél 41 betegből 25-nél (61%) fordult elő látászavar (lásd 4.8 pont).

Az ALCL-ben vagy IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a krizotinib-kezelés megkezdése előtt kiindulási szemészeti vizsgálatot kell végezni. A krizotinib-kezelés megkezdését követő 1 hónapon belül, majd ezt követően 3 havonta, és bármilyen új látást érintő tünet esetén javasolt a szemészeti ellenőrzés, beleértve a retinavizsgálatot is. Az egészségügyi szakembereknek tájékoztatniuk kell a betegeket és gondozóikat a szemet érintő toxicitás tüneteiről és a látásvesztés lehetséges kockázatáról. 2. fokozatú látászavar esetén a tüneteket monitorozni kell, és jelenteni kell őket egy szemész szakorvosnak, emellett fontolóra kell venni a dóziscsökkentést. 3. vagy 4. fokozatú látászavar esetén a krizotinib alkalmazását abba kell hagyni a kivizsgálásáig; a krizotinib alkalmazását 3. vagy 4. fokozatú, súlyos látásvesztés esetén végleg abba kell hagyni, ha nem azonosítható más kiváltóok (lásd 4.2 pont, 8. táblázat).

Bármely betegnél, akinél újonnan alakult ki súlyos látásvesztés (a legjobb korrigált látásélesség kevesebb mint 6/60 az egyik vagy mindkét szemén), a krizotinib-kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont). El kell végezni a legjobb korrigált látásélességből, retinafényképezésből, látótérvizsgálatból, optikai koherencia tomográfiából (OCT) és egyéb, klinikailag indokolt, alkalmas vizsgálatokból álló szemészeti vizsgálatot minden újonnan kialakuló látásvesztés és egyéb látást érintő tünet esetén (lásd

4.2 és 4.8 pont). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a krizotinib-kezelés újrakezdése esetén fennálló kockázatok jellemzéséhez a látást érintő tüneteket mutató és látásvesztésben szenvedő betegeknél. A krizotinib-kezelés újrakezdésének eldöntéséhez mérlegelni kell a betegnél várható előny-kockázat profilt.

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

Fényérzékenység

Fényérzékenységet jelentettek a Xalkori-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy amíg a Xalkori-t szedik, ne tartózkodjanak sokáig a napon, és ha kültéren vannak, védekezzenek a napsugárzás ellen (pl. védőruházattal és/vagy fényvédő krém használatával).

Gyógyszerkölsönhatások

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

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

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

Gyógyszer-étel kölcsönhatások

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

Nem adenocarcinoma szövettani eredmény (NSCLC)

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

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

Nátrium

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

XALKORI granulátum nyitható kapszulában

Szacharóz

Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

Gyermekek és serdülők

Gastrointestinalis toxicitás

A krizotinib súlyos gastrointestinalis toxicitást okozhat ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Az ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermek és serdülők 95%-ánál, illetve 85%-ánál fordult elő hányás és hasmenés.

A krizotinib-kezelés előtt és alatt javasolt a hányinger és hányás megelőzése érdekében hányáscsillapítók alkalmazása. A gastrointestinalis toxicitás kezelésére standard hányás- és hasmenéscsillapító szerek alkalmazása javasolt. Ha a gyermeknél és serdülőknél 3 napig tartó 3. fokozatú

hányinger vagy 3. vagy 4. fokozatú hasmenés vagy hányás jelentkezik a legmagasabb fokú orvosi kezelés ellenére, javasolt a krizotinib alkalmazásának abbahagyása a tünetek megszűnéséig, majd a krizotinib-kezelés következő alacsonyabb dózissal történő újakezdése. Szupportív kezelés, például hidratálás, elektrolitpótlás és táplálkozási támogatás javasolt, ha ez klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerekkel interakciós vizsgálatokat végeztek felnőttek körében.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a krizotinib plazmakoncentrációját

A krizotinib erős CYP3A4-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása várhatóan növeli a krizotinib plazmakoncentrációját. Egyetlen, *per os* adott 150 mg-os krizotinib adagnak az erős CYP3A-inhibitor ketokonazol (naponta kétszer 200 mg) jelenlétében történő együttes alkalmazása a krizotinib szisztémás expozíciójának emelkedését eredményezte, a krizotinib plazmakoncentrációjának görbe alatti területe az idő függvényében, nulla időponttól végtelenig (AUC_{inf}) értéke kb. a 3,2-szerese, és a megfigyelt maximális plazmakoncentráció (C_{max}) értéke kb. az 1,4-szerese volt annak, ami az önmagában adott krizotinib mellett volt észlelhető.

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

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

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

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

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a krizotinib plazmakoncentrációját

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

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

Együttes alkalmazás a gyomor pH-ját növelő gyógyszerekkel

A krizotinib vízoldékonysága pH-függő. Alacsony (savas) pH esetén nagyobb az oldékonysága.

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

Öt napon keresztül napi 1 x 40 mg ezomeprazollal végzett kezelést követő egyszeri, kapszula formájában adott 250 mg krizotinib-adag alkalmazása esetén körülbelül 10%-kal csökkent a teljes

krizotinib-expozíció (AUC_{inf}), és a csúcsexpozíció nem változott (C_{max}). A teljes expozíció változását nem tekintették klinikailag jelentősnek.

XALKORI granulátum nyitható kapszulában

Öt napon keresztül napi 1×40 mg ezomeprazollal végzett kezelést követő egyszeri, granulátumot tartalmazó nyitható kapszula formájában adott 250 mg krizotinib-adag alkalmazása esetén körülbelül 19%-kal csökkent a teljes krizotinib-expozíció (AUC_{inf}), és 23%-kal a csúcsexpozíció (C_{max}). A teljes expozíció változását nem tekintették klinikailag jelentősnek.

A krizotinib és a gyomor pH-ját növelő hatóanyagok (például a protonpumpagátlók, a H₂-blokkolók és az antacidok) egyidejű alkalmazása esetén nem szükséges a kezdő adag módosítása.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja a krizotinib

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

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

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

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a krizotinib az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT)1A1 és az UGT2B7 enzimek gyenge inhibitora. Ezért a krizotinib növelheti az egyidejűleg adott, legfőképpen az UGT1A1 (pl. raltegravir, irinotekán) vagy az UGT2B7 enzimek (morfin, naloxon) által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját.

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

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

Farmakodinámiás kölcsönhatások

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

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

Nincsenek a krizotinibet alkalmazó terhes nőkkel kapcsolatos adatok. Ezt a gyógyszert terhesség alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha az anya klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést. A terhes nőket vagy a krizotinib alkalmazása alatt teherbe eső betegeket, illetve azokat a férfibetegeket, akiknek a partnere terhes tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatról.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A XALKORI kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművek vezetésénél vagy gépek kezelésénél elővigyázatosság szükséges, mivel a XALKORI szedése alatt a betegek tüneteket (például syncope, szédülés, hypotensio) okozó bradycardiát, látászavart, szédülést vagy fáradtságot észlelhetnek (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása – ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

Az alább leírt adatok a XALKORI-expozíciót tükrözik összesen 1722 betegnél, közülük 1669, ALK-pozitív, előrehaladott, nem kismedulláris tüdőcarcinómában szenvedő olyan betegnél, akik 2 randomizált, III. fázisú vizsgálatban (1007-es és 1014-es számú vizsgálat), valamint 2, egykaros klinikai vizsgálatban (1001-es és 1005-ös vizsgálat) vettek részt, illetve 53, ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kismedulláris tüdőcarcinómában szenvedő olyan betegnél, akik az 1001-es számú egykaros klinikai vizsgálatban vettek részt (lásd 5.1 pont). Ezek a betegek napi kétszeri 250 mg-os

per os kezdő dózist kaptak folyamatosan. Az 1014-es vizsgálatban a vizsgálati szerrel való kezelés medián időtartama 47 hét volt a krizotinib-karon lévő betegeknek (n = 171); a kezelés medián időtartama 23 hét volt azoknál a betegeknek, akik a kemoterápiás karról léptek át a krizotinib-kezelésre (n = 109). Az 1007-es számú vizsgálatban a vizsgálati szerrel való kezelés medián időtartama 48 hét volt a krizotinib-karon (n = 172). Az 1001-es vizsgálatban (n = 154) az ALK-pozitív NSCLC-betegek kezelésének medián időtartama 57 hét, az 1005-ös vizsgálatban (n = 1063) pedig 45 hét volt. Az 1001-es vizsgálatban (n = 53) a ROS1-pozitív NSCLC-betegek kezelésének medián időtartama 101 hét volt.

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

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 9. táblázat bemutatja a 2 randomizált, III. fázisú vizsgálatban (az 1007-es és az 1014-es számú vizsgálatban) és a 2 egykaros klinikai vizsgálatban (az 1001-es és az 1005-ös számú vizsgálatban) krizotinibbel kezelt 1722, ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteg esetében jelentett mellékhatásokat (lásd 5.1 pont).

A 9. táblázatban található mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

9. táblázat A krizotinib klinikai vizsgálataiban jelentett mellékhatások NSCLC esetében (n = 1722)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia ^a (22%), anaemia ^b (15%), leukopenia ^c (15)		
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy (30%)	Hypophosphataemia (6%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	neuropathia ^d (25%), ízérzés zavara (21%)		
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Látászavar ^e (63%)		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	szédülés ^f (26%), bradycardia ^g (13%)	Szívelégtelenség ^h (1%) Az EKG-n a QT-szakasz megnyúlása (4%), ^g syncope (3%)	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Interstitialis tüdőbetegség ⁱ (3%)	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányás (51%), hasmenés (54%), hányinger (57%), székrekedés (43%), hasi fájdalom ^j (21%)	Oesophagitis ^k (2%) Dyspepsia (8%)	Gastrointestinalis perforatio ^l (< 1%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	A transzaminázok szintjének emelkedése ^m (32%)	Az alkalikus foszfatáz vérszintjének emelkedése (7%)	Májelégtelenség (< 1%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőriütés (13%)		Fényérzékenység (< 1%)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vesecysta ⁿ (3%), a vér kreatininszintjének emelkedése ^o (8%)	Akut veseelégtelenség (< 1%), veseelégtelenség (< 1%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	oedema ^p (47%), fáradtság (30%)		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent tesztoszteronszint a vérben ^q (2%)	A vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése (< 1%)*

Az azonos orvosi fogalmat vagy állapotot jelentő események egy csoportba lettek besorolva, és egyetlen gyógyszer mellékhatásként lettek bejelölve a 9. táblázatban. Az adatok lezárásáig a vizsgálatban ténylegesen jelentett események, amelyek beleszámítanak az adott gyógyszer mellékhatásba, zárójelben kerültek feltüntetésre az alábbiakban.

* A kreatin-foszfokináz mérése nem tartozott a standard laboratóriumi vizsgálatok közé a krizotinib klinikai vizsgálataiban.

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

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

^c Leukopenia (leukopenia, csökkent fehérvérsejt szám)

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

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

^f Szédülés (egyensúlyzavar, szédülés, posturalis szédülés, praesyncope)^gBradycardia (bradycardia, szívfrekvencia csökkent, sinus bradycardia)

^h Szívelégtelenség (szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség, csökkent ejekciós frakció, bal kamra elégtelenség, tüdőoedema). Klinikai vizsgálatokban (n=1722) a krizotinibbel kezelt betegek közül 19 betegnél (1,1%) lépett fel bármely fokú szívelégtelenség, 8 betegnél (0,5%) 3. vagy 4. fokú, és (0,2%) betegnél halálos kimenetelű.

ⁱ Interstitialis tüdőbetegség (acut respiratoricus distress syndrome, alveolitis, interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis)

^j Hasi fájdalom (hasi diszkomfort, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, felhasi fájdalom, hasi nyomásérzékenység)

^k Oesophagitis (oesophagitis, oesophagealis fekély)

^l Gastrointestinalis perforatio (gastrointestinalis perforatio, intestinalis perforatio, vastagbél-perforatio)

^m A transzaminázok szintjének emelkedése (glutámát-piruvát-transzamináz emelkedett, emelkedett glutámát-oxálacetát-transzamináz, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz, emelkedett májenzimszint, kóros májfunkció, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, transzaminázok emelkedése)

ⁿ Vesecysta (vesetályog, vesecysta, vesecysta vérzés, vesecysta fertőzés)

^o A vér kreatininszintjének emelkedése (a vér kreatininszintjének emelkedése, a vese kreatinin-clearance-ének csökkenése).

^p Oedema (arcoedema, generalizált oedema, helyi duzzanat, lokalizált oedema, oedema, perifériás oedema, periorbitalis oedema)

^q Csökkent tesztoszteronszint a vérben (csökkent tesztoszteronszint a vérben, hypogonadismus, másodlagos hypogonadismus)

A biztonságossági profil összefoglalása – gyermekek és serdülők

A 110, különböző daganattípusokban szenvedő (1 – < 18 év közötti) gyermek és serdülő beteg biztonságossági elemzése, amelyben 41 relabáló vagy refrakter, szisztémás ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő, illetve nem rezekálható, recidiváló vagy refrakter ALK-pozitív IMT-ben szenvedő beteg vett részt, azon betegeken alapul, akik 2 egykarú vizsgálat, a 0912-es számú vizsgálat (n = 36) és az 1013-as számú vizsgálat (n = 5) során kaptak krizotinibet. A 0912-es számú vizsgálatban a betegek napi kétszer 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² vagy 365 mg/m² kezdő dózisban kaptak krizotinibet. Az 1013-as számú vizsgálatban a krizotinibet napi kétszer 250 mg-os kezdő adagban alkalmazták. Összesen 25 ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő gyermek és serdülő beteg (3 – < 18 év között), és 16 ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermek és serdülő beteg (2 – < 18 év között) volt. A krizotinib különböző alcsoportokba (életkor, nem és rassz) tartozó gyermekek és serdülők esetén történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, és nem teszik lehetővé végleges következtetések levonását. A biztonságossági profilok konzisztensek voltak az életkor, nem és rassz tekintetében az alcsoportok között, bár az egyes alcsoportokon belül kis különbségek voltak megfigyelhetők a mellékhatások gyakoriságában. A minden alcsoportban (életkor, nem és rassz) jelentett leggyakoribb mellékhatások (≥ 80%) a transzaminázszintek emelkedése, hányás, neutropenia, hányinger, hasmenés és leukopenia voltak. A leggyakoribb súlyos mellékhatás (90%) a neutropenia volt.

A különböző daganattípusokban szenvedő gyermekek és serdülők kezelésének medián időtartama 2,8 hónap volt. Nemkívánatos esemény miatt a kezelés végleges abbahagyása 11 (10%) betegnél fordult elő. A kezelés megszakítása és a dózis csökkentése 47 (43%), illetve 15 (14%) betegnél fordult elő. A leggyakoribb mellékhatások (> 60%) a transzaminázszintek emelkedése, hányás, neutropenia, hányinger, hasmenés és leukopenia voltak. A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás (≥ 40%) a neutropenia volt.

Az ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésének medián időtartama 5,1 hónap volt. Nemkívánatos esemény miatt a kezelés végleges abbahagyása 1 (4%) betegnél fordult elő. 25 ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő beteg közül 11 (44%) végleg abbahagyta a krizotinib-kezelést a későbbi haematopoieticus őssejt-transzplantáció (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) miatt. A kezelés megszakítása és a dózis csökkentése 17 (68%), illetve 4 (16%) betegnél fordult elő. A leggyakoribb mellékhatások (≥ 80%) a hasmenés, hányás, transzaminázszintek emelkedése, neutropenia, leukopenia és hányinger voltak. A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás (≥ 40%) a neutropenia, a leukopenia és a lymphopenia volt.

Az ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésének medián időtartama 21,8 hónap volt. Nemkívánatos esemény miatt a kezelés végleges abbahagyása 4 (25%) betegnél fordult elő. A kezelés megszakítása és dózis csökkentése 12 (75%), illetve 4 (25%) betegnél fordult elő. A leggyakoribb mellékhatások (≥ 80%) a neutropenia, a hányinger és a hányás voltak. A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás (≥ 40%) a neutropenia volt.

A krizotinib biztonságossági profilja ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén általánosságban megegyezett az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőttek esetén korábban nyert megállapításokkal, bizonyos gyakoriságbeli eltérésekkel. A 3. vagy 4. fokozatú mellékhatásokat (neutropenia, leukopenia és hasmenés) gyakrabban jelentették (a különbség ≥ 10%) az ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén, mint az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegeknél. Az életkor, a társbetegségek és az alapbetegségek eltérnek ezen 2 populáció esetén, ami megmagyarázhatja a gyakorisági különbségeket.

A 10. táblázatban található, bármely daganattípussal rendelkező gyermekekre és serdülőkre vonatkozó mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

10. táblázat Gyermekek és serdülők esetén jelentett mellékhatások (N = 110))

	Bármely daganattípus (n = 110)	
Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia ^a (71%), leukopenia ^b (63%), anaemia ^c (52%), thrombocytopenia ^d (21%)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypophosphataemia (30%), csökkent étvágy (39%)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	neuropathia ^e (26%), ízérzés zavara (10%)	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	látászavar ^f (44%)	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	bradycardia ^g (14%), szédülés (16%)	Az EKG-n a QT-szakasz megnyúlása (4%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányás (77%), hasmenés (69%), hányinger (71%), székrekedés (31%), dyspepsia (10%), hasi fájdalom ^h (43%)	Oesophagitis (4%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	a transzaminázok szintjének emelkedése ⁱ (87%), az alkalikus foszfatáz szintjének megemelkedése a vérben (19%)	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés (3%)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	a vér kreatininszintjének emelkedése (45%)	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	oedema ^j (20%), fáradtság (46%)	

Adatzárás időpontja: 2019. szeptember 3.

Az azonos orvosi fogalmat vagy állapotot jelentő fogalmak egy csoportba lettek besorolva, és egyetlen gyógyszer mellékhatásként lettek bejelentve a 10. táblázatban. Az adatok lezárásáig a vizsgálatban ténylegesen jelentett fogalmak, amelyek beleszámítanak az adott gyógyszer mellékhatásba, zárójelben kerültek feltüntetésre az alábbiakban.

- a. Neutropenia (lázás neutropenia, neutropenia, csökkent neutrophilszám).
- b. Leukopenia (leukopenia, csökkent fehérvérsejt szám).
- c. Anaemia (anaemia, macrocytás anaemia, megaloblastos anaemia, haemoglobin, csökkent haemoglobinszint, hyperchrom anaemia, hypochrom anaemia, hypoplasticus anaemia, microcytás anaemia, normochrom normocytás anaemia).
- d. Thrombocytopenia (csökkent thrombocytaszám, thrombocytopenia).
- e. Neuropathia (égő érzés, járászavar, izomgyengeség, paraesthesia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia).
- f. Látászavar (fénykerülés, photopsia, homályos látás, csökkent látásélesség, látáskárosodás, üvegtesti homályok).
- g. Bradycardia (bradycardia, sinus bradycardia).
- h. Hasi fájdalom (hasi diszkomfort, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, felhasi fájdalom, hasi nyomásérzékenység).
- i. A transzaminázok szintjének emelkedése (emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz).
- j. Oedema (arcoedema, lokalizált oedema, perifériás oedema, periorbitalis oedema).

Bár nem minden, a felnőtt populációban azonosított mellékhatást figyeltek meg gyermek és serdülő betegeken végzett klinikai vizsgálatok során, a felnőtt betegeknél tapasztalt mellékhatásokat figyelembe kell venni a gyermekek és serdülők esetében is. A felnőtt betegek esetében alkalmazandó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket figyelembe kell venni a gyermekek és serdülők esetében is.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hepatotoxicitás

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

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

Halálos kimenetelű, gyógyszer indukálta hepatotoxicitás a klinikai vizsgálatokban krizotinibbel kezelt 1722, NSCLC-ben szenvedő felnőtt beteg 0,1%-ánál fordult elő. A krizotinibbel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál a GPT-szint és vagy GOT-szint normálértéke felső határának háromszorosára vagy a fölé és az összbilirubinszint normálértéke felső határának kétszeresére vagy a fölé történő egyidejű emelkedését figyelték meg, az alkalikus foszfatázszint jelentős emelkedése nélkül ($\leq 2 \times$ normálérték felső határa).

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

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

A 3. és 4. fokozatú transzamináz-emelkedések általában az adagolás abbahagyásával reverzibilisek voltak. ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében krizotinibbel

végzett vizsgálatokban (n = 1722) a transzaminázszintek emelkedése miatt dóziscsökkentés történt 76 betegnél (4%). Tizenhét betegnél (1%) a kezelés végleges abbahagyására volt szükség.

Gyermekek és serdülők

A 110, krizotinibbel kezelt, különböző daganattípusban szenvedő gyermek és serdülő bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 70%-ánál, illetve 75%-ánál figyelték meg a GPT- és az GOT-szint emelkedését; 3. és 4. fokozatú emelkedés a betegek 7%-ánál, illetve 6%-ánál fordult elő.

Gastrointestinalis hatások

A szupportív kezelés részeként hányáscsillapító gyógyszereket kell alkalmazni. A gyermekek és serdülők kiegészítő szupportív kezelése tekintetében lásd a 4.4 pontot.

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

Az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében leggyakrabban jelentett, bármilyen okból fellépő gastrointestinalis esemény a hányinger (57%), hasmenés (54%), hányás (51%) és székrekedés (43%) volt. A legtöbb eset súlyossága enyhe vagy közepesen súlyos volt. A hányinger és a hányás kezdetéig eltelt idő medián értéke 3 nap volt, és 3 hét kezelés után csökkent ezen események gyakorisága. A hasmenés kezdetéig eltelt idő medián értéke 13 nap volt, és a székrekedés kezdetéig eltelt idő medián értéke 17 nap volt. A hasmenés, illetve a székrekedés szupportív kezelésekként a szokásos hasmenés elleni, illetve hashajtó gyógyszereket kell alkalmazni.

A krizotinibbel kezelt, NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során gastrointestinalis perforatio eseményekről számoltak be. A krizotinib forgalomba hozatal utáni alkalmazása során jelentések érkeztek gastrointestinalis perforatio fatális kimenetelű eseteiről (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A 110, különböző daganattípusban szenvedő, krizotinibbel kezelt gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentett, bármilyen okból fellépő gastrointestinalis esemény a hányás (77%), hasmenés (69%), hányinger (71%), hasi fájdalom (43%) és székrekedés (31%) volt. A krizotinibbel kezelt, ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő betegeknél a hányás (95%), a hasmenés (85%), a hányinger (83%), a hasi fájdalom (54%) és a székrekedés (34%) volt a leggyakrabban jelentett, bármilyen okból fellépő gastrointestinalis esemény (lásd 4.4 pont). A krizotinib súlyos gastrointestinalis toxicitást okozhat ALCL-ben vagy IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

A QT-szakasz megnyúlása

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

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

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

Felnőtt betegek körében végzett, vak módszert alkalmazó, manuális EKG-vizsgálatokkal végzett, egykaros EKG-alvizsgálatban (lásd 5.2 pont) 11 beteg (21%) esetében a QTcF értéke a kiindulási értékhez képest ≥ 30 ms – <60 ms értékkel nőtt, és 1 betegnél (2%) a QTcF értéke a kiindulási értékhez képest ≥ 60 ms értékkel nőtt. Nem volt olyan beteg, akinél a QTcF maximális

értéke ≥ 480 ms. A központi tendenciaanalízis azt mutatta, hogy a QTcF legnagyobb átlagos változása a kiindulási értékhez képest 12,3 ms volt (legkisebb négyzetek [LS] középértéke a varianciaanalízisből [ANOVA]), és a 2. ciklus 1. napján, 6 órával az adagolás után fordult elő. A QTcF kiindulási értékhez viszonyított LS átlagos változásához tartozó 90%-os konfidencia intervallum összes felső korlátja a 2. ciklus 1 napjának összes időpontjában kisebb volt, mint 20 ms.

Gyermekek és serdülők

A 110, különböző daganattípusban szenvedő gyermek és serdülő beteg körében krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a QT-szakasz megnyúlását a betegek 4%-a esetén figyelték meg.

Bradycardia

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

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

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

Gyermekek és serdülők

A 110, különböző daganattípusban szenvedő gyermekek és serdülők körében krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 14%-a esetében jelentettek bármilyen okból fellépő bradycardiát, beleértve 3. fokozatú bradycardiát a betegek 1%-ánál.

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

Az ILD/pneumonitis jelenlétére utaló tüneteket mutató betegeket rendszeresen ellenőrizni kell. Ki kell zárni az ILD/pneumonitis többi lehetséges okát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

Súlyos, életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis fordulhat elő a krizotinibbel kezelt felnőtt betegeknél. ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-betegek körében végzett vizsgálatokban ($n = 1722$) 50 beteg (3%) szenvedett valamilyen fokozatú, bármely okból bekövetkezett ILD-ben, ebből 18 beteg (1%) szenvedett 3. vagy 4. fokozatú ILD-ben, és 8 betegnél ($< 1\%$) halálos kimenetelű volt. A független felülvizsgáló bizottság (*independent review committee*, IRC) értékelése szerint az ALK-pozitív NSCLC-betegek ($n = 1669$) közül 20 (1,2%) betegnél volt ILD/pneumonitis, köztük 10 ($< 1\%$) halálos kimenetelű volt. Ezek az esetek általában a kezelés megkezdése utáni 3 hónapon belül fordultak elő.

Gyermekek és serdülők

A különböző daganattípusokban szenvedő gyermekek és serdülők körében krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során 1 betegnél (1%) számoltak be ILD-ről/pneumonitisről, amely 1. fokozatú pneumonitis volt.

Látásra gyakorolt hatások

Szemészeti vizsgálat elvégzése javasolt, ha a látászavar tartós vagy a súlyossága fokozódik. A gyermekek és serdülők körében kiinduláskor és utánkövető jelleggel is kell szemészeti vizsgálatokat végezni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

A krizotinibbel ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek ($n = 1722$) körében végzett klinikai vizsgálatokban 4 esetben (0,2%) jelentettek 4. fokozatú

látótérkiesést látásvesztéssel. A látásvesztés lehetséges kiváltó okának látóideg-sorvadást és látóideg-rendellenességet jelentettek (lásd 4.4 pont).

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

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

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

Azoknál a felnőtt betegeknél, akiknél újonnan alakult ki a 4. fokozatú látásvesztés, a krizotinib-kezelést le kell állítani, és szemészeti vizsgálatot kell végezni.

Gyermekek és serdülők

A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során 110, különböző daganattípusban szenvedő gyermek és serdülő közül 48 (44%) beteg esetében jelentettek látászavart. A leggyakoribb látást érintő tünet a homályos látás (20%) és a látáskárosodás (11%) volt.

A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során 41, ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő beteg közül 25 (61%) beteg esetében jelentettek látászavart. A látászavarokat tapasztaló gyermekek és serdülők közül egy IMT-ben szenvedő beteg tapasztalt 3. fokozatú myopiás látóideg-rendellenességet, amely a kiinduláskor 1. fokozatú volt. A leggyakoribb látást érintő tünetek a homályos látás (24%), a látáskárosodás (20%), a photopsia (17%) és az üvegtesti homályok (15%) voltak. Mindegyik tünet 1. vagy 2. fokozatú volt.

Idegrendszeri hatások

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

A 9. táblázatban definiáltak szerinti, bármilyen okból fellépő neuropathiát tapasztalt a krizotinibbel kezelt 1722 ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt beteg közül 435 beteg (25%). Ezekben a vizsgálatokban szintén nagyon gyakran jelentettek dysgeusiát, amelynek súlyossága leginkább 1. fokozatú volt.

Gyermekek és serdülők

A 110, különböző daganattípusban szenvedő gyermekek és serdülők körében krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során a betegek 26%-ánál, illetve 9%-ánál jelentkezett neuropathia és dysgeusia.

Vesecysta

Azoknál a betegeknél, akiknél vesecysta alakult ki, mérlegelendő képalkotó vizsgálattal és vizeletvizsgálattal történő rendszeres ellenőrzés.

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

Bármilyen okból fellépő összetett vesecystát tapasztaltak a krizotinibbel kezelt 1722 ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt beteg közül 52 betegnél (3%). Néhány betegben a vesén túl terjedő helyi cystás inváziót figyeltek meg.

Gyermekek és serdülők

A 110, különböző daganattípusban szenvedő gyermekek és serdülők körében krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során nem jelentették vesecysta előfordulását.

Neutropenia és leukopenia

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

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében végzett vizsgálatokban (n = 1722) a krizotinibbel kezelt betegek közül 212 betegnél (12%) 3. és 4. fokozatú neutropeniát figyeltek meg. A bármilyen fokozatú neutropenia kezdetéig eltelt idő medián értéke 89 nap volt. A betegek 3%-ánál neutropeniával kapcsolatos dóziscsökkentés történt, és a betegek 1%-ánál neutropenia miatt végleg abbahagyták a kezelést. A krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek kevesebb, mint 0,5%-a tapasztalt lázas neutropeniát.

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében végzett vizsgálatokban (n = 1722) 3. és 4. fokozatú leukopeniát figyeltek meg 48, krizotinibbel kezelt betegnél (3%). A bármilyen fokozatú leukopenia kezdetéig eltelt idő medián értéke 85 nap volt. Leukopeniával kapcsolatos dóziscsökkentés történt a betegek < 0,5%-ánál, és egyetlen beteg sem hagyta abba véglegesen a krizotinib-kezelést leukopenia miatt.

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

Gyermekek és serdülők

A 110, különböző daganattípusban szenvedő gyermekek és serdülők körében krizotinibbel végzett klinikai vizsgálatok során a betegek 71%-ánál jelentettek neutropeniát, beleértve 3. vagy 4. fokozatú neutropeniát 58 betegnél (53%). Lázas neutropenia 4 betegnél (3,6%) jelentkezett. Leukopeniát a betegek 63%-ánál jelentettek, beleértve 3. vagy 4. fokozatú leukopeniát 18 betegnél (16%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein tirozin kináz inhibitorok, ATC kód: L01ED01.

Hatásmechanizmus

A krizotinib az ALK-receptor tirozin-kináznak (RTK) és onkogén variánsainak (azaz az ALK fúziós események és bizonyos ALK-mutációk) a szelektív, kis molekulájú inhibitora. A krizotinib gátolja még a hepatocytá növekedési faktor receptor (HGFR, c-Met) RTK-t, a ROS1-et (c-ros) és a Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK-t is. A krizotinib biokémiai vizsgálatokban az ALK, ROS1 és c-Met kináz aktivitás koncentrációfüggő gátlását mutatta, és sejteken végzett vizsgálatokban gátolta a foszforilációt és modulálta a kináz-függő fenotípusokat. A krizotinib az ALK fúziós eseményeket (beleértve az echinoderm mikrotubulus-asszociált protein-like 4 [EML4]-ALK-t és a nukleofosmin [NPM]-ALK-t is), ROS1 fúziós eseményeket mutató daganatos sejtvonalakon potens és szelektív növekedésgátló aktivitást mutatott, és az ALK fúziós eseményeket mutató daganatos sejtvonalakon apoptosist indukált, vagy ALK- vagy MET-gén locus amplifikációt tanúsított. A krizotinib ALK fúziós proteineket expresszáló tumor xenograftokat hordozó egereknél daganatellenes hatásosságot mutatott, a jelentős cytoreductív daganatellenes aktivitást is beleértve. A krizotinib daganatellenes hatásossága dózisfüggő volt, és *in vivo* a daganatokban lévő ALK fúziós proteinek (beleértve az EML4-ALK-t és az NPM-ALK-t is) foszforilációjának farmakodinámiás gátlásával korrelált. A krizotinib jelentős daganatellenes aktivitást is mutatott egér xenograft-vizsgálatokban, amelyekben a daganatokat NIH-3T3 sejtvonalpanellel indukálták. A NIH-3T3 sejtvonalpaneleket úgy alakították ki, hogy a kulcsfontosságú ROS1-fúziókat expresszálják, amelyeket a humán daganatokban azonosítottak. A krizotinib daganatellenes hatásossága dózisfüggő volt, és korrelációt mutatott *in vivo* a ROS1-foszforiláció gátlásával. 2 ALCL-eredetű sejtvonalon (SU-DHL-1 és Karpas-299; mindkettő NPM-ALK-tartalmú) végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a krizotinib képes volt apoptózist indukálni, a Karpas-299 sejtekben pedig klinikai alkalmazás során elérhető dózisokban alkalmazva gátolta a proliferációt és az ALK-mediált jelátvitelt. Egy Karpas-299 modell révén nyert *in vivo* adatok a daganat teljes regresszióját mutatták napi egyszeri 100 mg/ttkg dózis esetén.

Klinikai vizsgálatok

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

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

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

A vizsgálatban részt vevő orvos elbírálása alapján a betegek folytathatták a krizotinib-kezelést a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) szerinti betegségprogresszió után is, amennyiben a betegnél még kedvező klinikai hatás mutatkozott. A krizotinib-karon 89 beteg közül 65 beteg (73%), míg a kemoterápia-karon 132 beteg közül 11 beteg (8,3%) folytatta a

krizotinib-kezelést legalább 3 hétig a betegség objektív progressziója után. A randomizáció során a kemoterápiás karra került betegeket a független radiológiai értékelés (*independent radiology review*, *IRR*) által megerősített, RECIST szerint megállapított betegségprogresszió esetén átállíthatták krizotinib-kezelésre. A kemoterápia-karról 144 beteg (84%) kapott később krizotinib-kezelést.

A krizotinib a kemoterápiához képest szignifikánsan meghosszabbította az IRR által megítélt progressziómentes túlélést (*progression-free survival*, PFS), ami a vizsgálat elsődleges végpontja volt. A krizotinib kedvező hatása a PFS-re egyformán alakult a betegek kiindulási jellemzői szerinti alcsoportokban, így az életkor, a nem, a rassz, a dohányzás, a diagnózis felállítása óta eltelt idő, az ECOG teljesítményszám és az agyi áttétek jelenléte szerint. A krizotinibvel kezelt betegeknél számszerű javulás mutatkozott a teljes túlélés (*overall survival*, OS) illetően, ez a javulás azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Az 1014-es számú, randomizált, III. fázisú vizsgálat hatásossági adatait a 11. táblázat foglalja össze; a PFS-re, illetve az OS-re vonatkozó Kaplan-Meier görbék az 1., illetve a 2. ábrán láthatók.

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

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

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum (*confidence interval*); HR = relatív kockázat (*hazard ratio*) ; IRR = független radiológiai értékelés (*independent radiology review*); N/n = betegszám; NR = nem került elérésre; PFS = progressziómentes túlélés; ORR = objektív válaszadási arány (*objective response rate*); OS = teljes túlélés (*overall survival*).

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

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

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

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

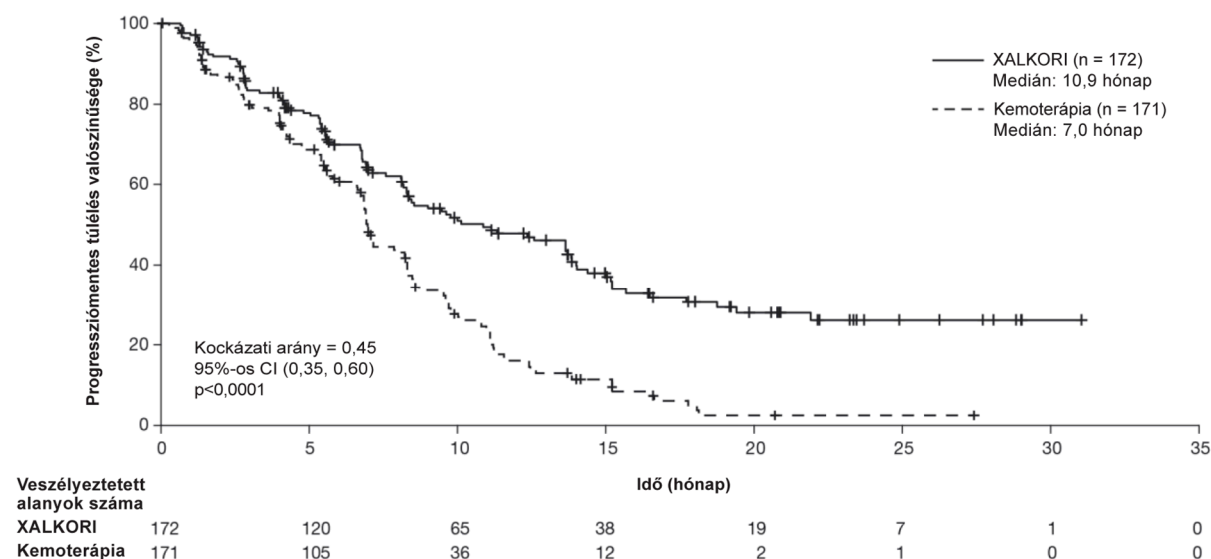
^d A végleges OS-elemzés alapján frissítve. Az OS-elemzést nem korrigálták a keresztezés potenciálisan zavaró hatásaira (a kemoterápia-karról 144 beteg (84%) kapott később krizotinib-kezelést).

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

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

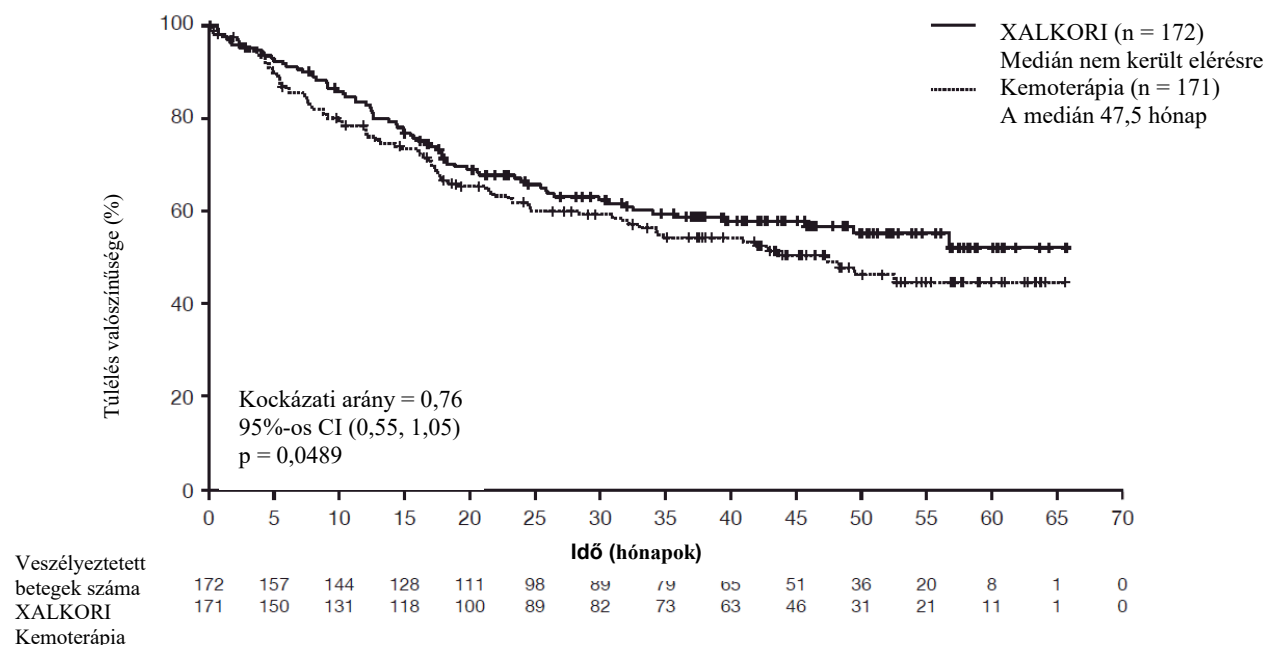
^g A Kaplan-Meier-módszer alapján becsülve.

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



Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; n = betegek száma; p = p-érték.

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



Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; n = betegek száma; p = p-érték.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Az 1007-es számú vizsgálat hatásossági adatait a 12. táblázat foglalja össze, és a PFS-re, illetve a OS-re vonatkozó Kaplan-Meier görbék a 4., illetve 5. ábrán láthatók.

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

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

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív hazard; IRR = független radiológiai értékelés;

n/n = betegszám; PFS = progressziómentes túlélés; ORR = objektív válaszadási arány; OS = teljes túlélés.

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

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

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

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

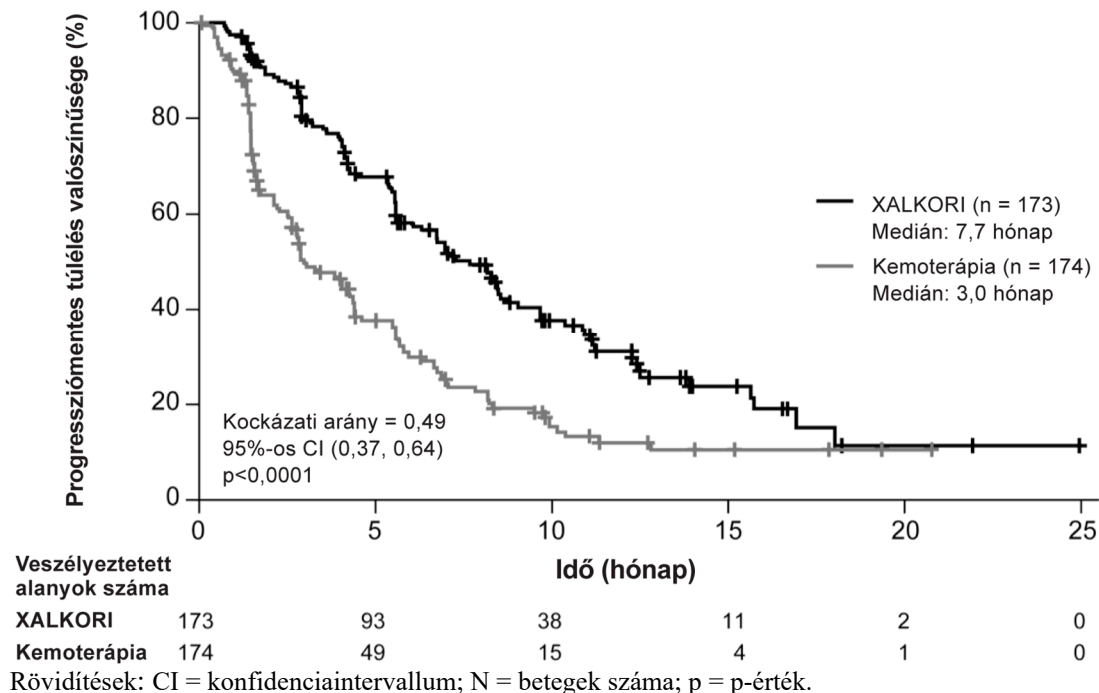
^d A teljes túlélés végső elemzése alapján frissítve. A végleges OS-elemzést nem korrigálták a keresztezés potenciálisan zavaró hatásaira (154 [89%] beteg kapott későbbi krizotinib-kezelést).

^e Becslés a Kaplan-Meier modell segítségével.

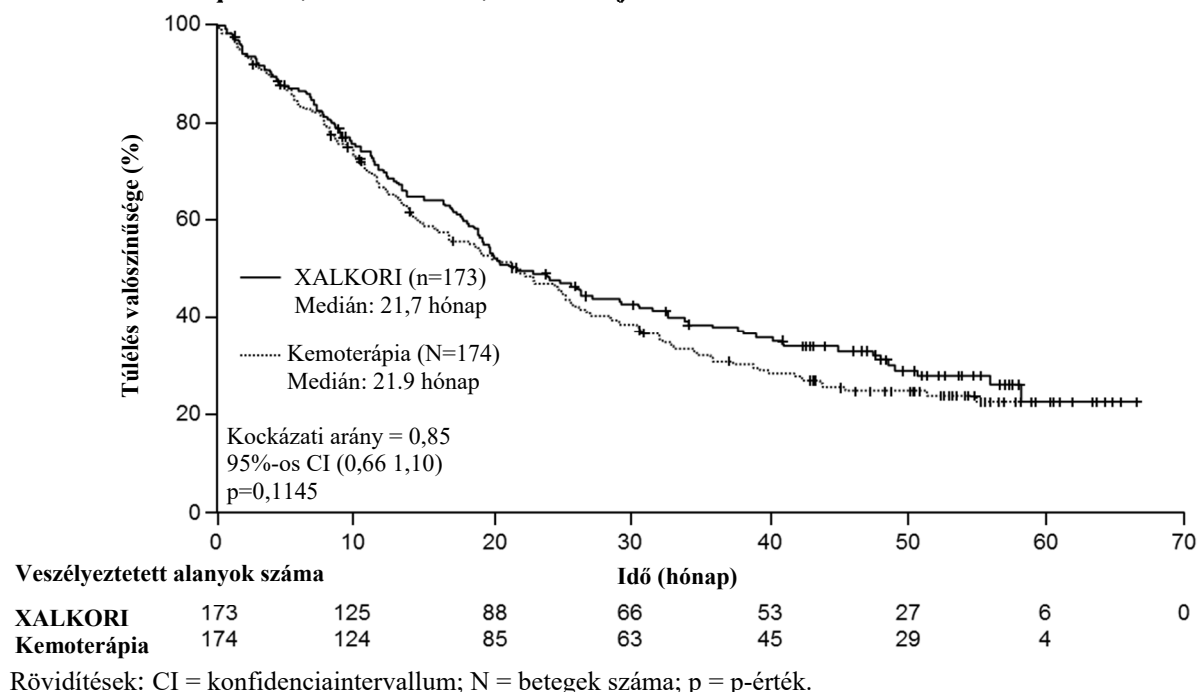
^f Az ORR 29% (95%-os CI: 21; 39) volt a pemetrexed esetében (p-érték < 0,0001 a krizotinibhez viszonyítva) és 7% (95%-os CI: 2; 16) a docetaxel esetében (p-érték < 0,0001 a krizotinibhez viszonyítva).

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

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



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



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

A betegek által jelentett tüneteket és a teljes életminőséget az EORTC QLQ-C30 és annak tüdőrákmodulja (EORTC QLQ-LC13) segítségével gyűjtötték a vizsgálat megkezdésekor (az 1. ciklus 1. napján), és minden egyes további kezelési ciklus 1. napján. A krizotinib-karból 162 beteg és a kemoterápiás karból 151 beteg töltötte ki az EORTC QLQ-C30 és az LC-13 kérdőívet a vizsgálat megkezdésekor és legalább egy alkalommal a vizsgálat megkezdése után.

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

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

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

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

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

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

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

Az 1001-es és az 1005-ös számú vizsgálat hatásossági adatait a 13. táblázat mutatja.

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

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

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; N/n = betegszám; PFS = progressziómentes túlélés.

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

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

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

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

^e Adatlezárási dátum: 2013. november 30.

ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőcarcinoma

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

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

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

A ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-betegeken végzett 1001-es számú vizsgálat hatásossági adatait a 14. táblázat foglalja össze.

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

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

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

Az OS körülbelül 63 hónap medián követési időn alapul.

a Adatlezárási dátum: 2018. június 30.

b A Kaplan–Meier-féle módszerrel végzett becslés.

Nem adenocarcinoma szövettani eredmény

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

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

Újbóli kezelés krizotinibbel

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

Időskorú betegek

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

vizsgálatok krizotinib-karjának, valamint az egykaros 1005-ös számú vizsgálat betegei közül egy sem volt 85 évesnél idősebb. Az egykaros 1001-es számú vizsgálat 154 ALK-pozitív betege közül egyetlen beteg volt 85 évesnél idősebb (lásd még 4.2 és 5.2 pont). Az egykaros 1001-es számú vizsgálat 53 ROS1-pozitív NSCLC-betege közül 15 (28%) beteg volt 65 éves vagy idősebb. Az 1001-es számú vizsgálat egyetlen ROS1-pozitív betege sem volt 85 évesnél idősebb.

Gyermekek és serdülők

A krizotinib biztonságosságát és hatásosságát 3 – < 18 éves kor közötti, relabzáló vagy refrakter szisztémás ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő, és 2 – < 18 éves kor közötti, nem rezekálható, recidiváló vagy refrakter ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében igazolták (lásd 4.2 és 4.8 pont). A krizotinib-kezelésre vonatkozó biztonságossági és hatásossági adatok 3 év alatti ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő, illetve 2 évesnél fiatalabb ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre.

ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő gyermekek és serdülők (lásd 4.2 és 5.2 pont)

A monoterápiában adott krizotinib alkalmazását relapszáló vagy refrakter szisztémás ALK-pozitív ALCL-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében a 0912-es számú vizsgálatban (n = 22) értékelték. Valamennyi bevont beteg előzetesen kapott szisztémás kezelést a betegségére: 14-en 1 szisztémás kezelésben részesültek, 6-an 2, 2-en pedig 2-nél több szisztémás kezelésben részesültek. A 0912-es számú vizsgálatba bevont 22 beteg közül kettő részesült korábban csontvelő-transzplantációban. A krizotinib-kezelést követően haematopoieticus őssejt-transzplantáción (HSCT) áteső gyermekgyógyászati betegekről jelenleg nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az elsődleges vagy metasztatikus központi idegrendszeri daganatban szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A 0912-es számú vizsgálatba bevont 22 beteg esetén alkalmazott kezdő krizotinib-dózis naponta kétszer 280 mg/m² (16 beteg) vagy 165 mg/m² (6 beteg) volt. A 0912-es számú vizsgálat hatásossági végpontjai között szerepelt az ORR, a TTR és a DoR független felülvizsgálatonként. Az utánkövetési idő medián időtartama 5,5 hónap volt.

A demográfiai jellemzők a következők voltak: 23% lány; medián életkor 11 év; 50% fehér bőrű és 9% ázsiai. A Lansky-játékskálán (≤ 16 éves betegek) vagy a Karnofsky-teljesítményskálán (> 16 éves betegek) mért kiindulási teljesítményszűrés 100 (a betegek 50%-a) vagy 90 (a betegek 27%-a) volt. A bevont betegek életkor szerint: 4 beteg 3 – < 6 év között, 11 beteg 6 – < 12 év között, és 7 beteg 12 – < 18 év között. A vizsgálatba 3 évnél fiatalabb betegeket nem vettek be.

A független felülvizsgálat során értékelt hatásossági adatokat a 15. táblázat tartalmazza.

15. táblázat A 0912-es számú vizsgálat szisztémás ALK-pozitív ALCL esetén tapasztalt hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter ^a	N = 22 ^b
ORR, [% (95%-os CI)] ^c	86 (67, 95)
Teljes válasz, n (%)	17 (77)
Részleges válasz, n (%)	2 (9)
TTR ^d	
Medián (tartomány); hónap	0,9 (0,8, 2,1)
DoR ^{d,e}	
Medián (tartomány); hónap	3,6 (0,0, 15,0)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; DoR = válasz időtartama; N/n = betegszám; ORR = objektív válaszadási arány; TTR = tumorválaszig eltelt idő.

a. A független felülvizsgáló bizottság (IRC) értékelése szerint, a Luganói Osztályozás válaszkritériumai alapján.

b. Adatlezárási dátum: 2018. január 19.

Hatásossági paraméter ^a	N = 22 ^b
------------------------------------	---------------------

- c. 95%-os CI a Wilson-féle pontszámítási módszer alapján.
- d. Leíró statisztikák segítségével becsülve.
- e. A 19 beteg közül 10 (53%) esetén került sor haematopoieticus őssejt-transzplantációra, miután objektív válasz jelentkezett náluk. A transzplantáción átesett betegek DoR-értékét a daganatértékelés transzplantáció előtti utolsó időpontjában cenzúrázták.

ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők (lásd 4.2 és 5.2 pont)

A monoterápiában adott krizotinib alkalmazását nem rezekálható, recidiváló vagy refrakter ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében a 0912-es számú vizsgálatban (n = 14) értékelték. A legtöbb beteg (14-ből 12) betegsége miatt előzetesen műtéten (8 beteg) esett át vagy szisztémás kezelésben (7 beteg: 5 beteg korábban 1 szisztémás kezelésben, 1 beteg 2 szisztémás kezelésben, 1 beteg pedig 2-nél több szisztémás kezelésben) részesült. Az elsődleges vagy metasztatikus központi idegrendszeri daganatban szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A 0912-es számú vizsgálatba bevont 14 beteg esetén alkalmazott kezdő krizotinib-dózis naponta kétszer 280 mg/m² (12 beteg), 165 mg/m² (1 beteg) vagy 100 mg/m² (1 beteg) volt. A 0912-es számú vizsgálat hatásossági végpontjai között szerepelt az ORR, a TTR és a DoR független felülvizsgálatonként. Az utánkövetési idő medián időtartama 17,6 hónap volt.

A demográfiai jellemzők a következők voltak: 64% lány; medián életkor 6,5 év; 71% fehér bőrű. A Lansky-játékskálán (≤ 16 éves betegek) vagy a Karnofsky-teljesítményskálán (> 16 éves betegek) mért kiindulási teljesítménystatusz 100 (a betegek 71%-a), 90 (a betegek 14%-a) vagy 80 (betegek 14%-a) volt. A bevont betegek életkor szerint: 4 beteg 2 – < 6 év között, 8 beteg 6 – < 12 év között, és 2 beteg 12 – < 18 év között. A vizsgálatba 2 évnél fiatalabb betegeket nem vontak be.

A független felülvizsgálat során értékelt hatásossági adatokat a 16. táblázat tartalmazza.

16. táblázat A 0912-es számú vizsgálat szisztémás ALK-pozitív IMT esetén tapasztalt hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter ^a	N = 14 ^b
ORR, [% (95%-os CI)] ^c	86 (60, 96)
Teljes válasz, n (%)	5 (36)
Részleges válasz, n (%)	7 (50)
TTR ^d	
Medián (tartomány); hónap	1,0 (0,8, 4,6)
DoR ^{d,e}	
Medián (tartomány); hónap	14,8 (2,8, 48,9)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; DoR = válasz időtartama; N/n = betegszám;

ORR = objektív válaszadási arány; TTR = tumorválaszig eltelt idő.

- a. A független felülvizsgáló bizottság (IRC) értékelése szerint.
- b. Adatlezárási dátum: 2018. január 19.
- c. 95%-os CI a Wilson-féle pontszámítási módszer alapján.
- d. Leíró statisztikák segítségével becsülve.
- e. Az objektív tumorválaszt mutató 12 beteg egyikenél sem jelentkezett a betegség utólagos progressziója; DoR-értéküket a daganatértékelés utolsó időpontjában cenzúrázták.

ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A krizotinib farmakokinetikai tulajdonságait felnőttek körében jellemezték, kivéve, ha a gyermekek és serdülők esetében kifejezetten másképp nem jelezzik.

Felszívódás

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

Egyetlen adag krizotinib szájon át, éhomra történő bevitelét követően a krizotinib felszívódás során a csúcskoncentrációt 4 – 6 óra medián idő alatt éri el. Napi kétszeri adagolás mellett a dinamikus egyensúlyi állapot 15 napon belül alakult ki. Egyetlen 250 mg-os *per os* adag alkalmazását követően a krizotinib abszolút biohasznosulásának meghatározásakor 43%-volt.

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

XALKORI granulátum nyitható kapszulában

A granulátumokat tartalmazó nyitható kapszulák formájában adott egyetlen adag krizotinib szájon át, éhomra történő bevitelét követően biológiailag egyenértékű a krizotinib-kapszulákkal.

A nagy zsírtartalmú/nagy kalóriatartalmú étellel együtt beadott, szájon át alkalmazandó, nyitható kapszulában lévő krizotinib-granulátum megközelítőleg 15%-kal, illetve 23%-kal csökkentette a krizotinib AUC_{inf} - és C_{max} -értékét az éhomi körülmények között beadott azonos formulációval összehasonlítva. A nyitható kapszulában lévő krizotinib-granulátum étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

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

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a krizotinib az UGT1A1 és az UGT2B7 enzimek gyenge inhibitora (lásd 4.5 pont).). Mindazonáltal, *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy nem valószínű, hogy az UGT1A4, UGT1A6 vagy UGT1A9 enzimek szubsztrátjaiként ismert gyógyszerek metabolizmusának krizotinib-mediálta gátlásának eredményeképpen klinikai gyógyszerköcsönhatások fordulnának elő..

Humán hepatocytákkal végzett *in vitro* vizsgálatok azt jelezték, hogy nem valószínű, hogy a CYP1A2 enzim szubsztrátjaként ismert gyógyszerek metabolizmusának krizotinib-mediálta indukciójának eredményeképpen klinikai gyógyszerkölsönhatások fordulnának elő.

Elimináció

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

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

Egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek transzporterek szubsztrátjai

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

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

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

Más transzportproteinekre gyakorolt hatás

In vitro, klinikailag jelentős koncentrációkban a krizotinib nem gátolja az epesóexport-pumpát (Bile Salt Export Pump, BSEP).

Farmakokinetikai tulajdonságok különleges betegcsoportokban

Májkárosodás

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

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

A közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek (N = 8) a napi kétszer 200 mg krizotinib adagolást követően magasabb szisztémás krizotinib-expozíciót mutattak, mint a normál májműködésű

betegek (N = 9), ugyanazon dózisszinten, ahol az AUC_{napi} és a C_{max} geometriai átlaga 150%, illetve 144% volt. Ugyanakkor a szisztémás krizotinib-expozíció a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél megfigyelt napi kétszer 250 mg dózisban adódott, ahol az AUC_{napi} és C_{max} geometriai átlaga 114%, illetve 109% volt.

A szisztémás krizotinib-expozíció AUC_{napi} és C_{max} paraméterei azoknál a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (N = 6), akik napi egyszeri 250 mg krizotinib adagot kaptak, körülbelül 64,7%-a, illetve 72,6%-a volt annak, amit a napi kétszeri 250 mg dózist kapó, normál májműködésű betegeknél észleltek.

A krizotinib dózisának módosítása szükséges a közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

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

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

Daganatos megbetegedésben szenvedő gyermekek és serdülők

A napi kétszer 280 mg/m² adagolási rend (az ajánlott felnőtt dózis körülbelül kétszerese) esetén a krizotinib adagolás előtt mért koncentrációja (C_{trough}) egyensúlyi állapotban a testtömeg-kvartilistól függetlenül hasonló. Gyermekek és serdülők esetén a megfigyelt átlagos C_{trough} egyensúlyi állapotban napi kétszer 280 mg/m² esetén 482 ng/ml, míg a különböző klinikai vizsgálatok során a daganatos felnőtt betegek körében megfigyelt átlagos C_{trough} egyensúlyi állapotban napi kétszer 250 mg esetén 263–316 ng/ml.

Gyermekek és serdülők esetében a testtömeg jelentős hatással van a krizotinib farmakokinetikájára; a nagyobb testtömegű betegeknél alacsonyabb krizotinib-expozíciót figyeltek meg.

Életkor

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

Testtömeg és nem

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

Etnikai hovatartozás

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

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

Időskorúak

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

A szív elektrofiziológiája

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és kutyákon legfeljebb 3 hónap időtartamban végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az elsődleges célszervi hatások a gastrointestinalis (hányás, székletváltozások, pangás), a haemopoeticus (csontvelő, hypocellularitás), a cardiovascularis (kevert ioncsatorna-blokkoló, csökkent pulzusszám és vérnyomás, emelkedett bal kamrai végdiasztolés nyomás, QRS és PR-távolság, valamint csökkent myocardialis kontraktilitás) vagy a reprodukciós (testicularis pachyten spermatocytá degeneratio, az ovarium folliculusok „single-cell” necrosis) rendszerrel voltak összefüggésben. Az ezekre a leletekre vonatkozó, mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) vagy szubterápiás vagy az AUC-érték alapján számított, humán klinikai expozíciónak legfeljebb 1,3-szerese volt. A további leletek közé tartozott a májra (a hepaticus

transzaminázok szintjének emelkedése) és a retinára gyakorolt hatás, valamint a több szervben kialakuló, potenciális phospholipidosis, ezzel összefüggő toxicitás nélkül.

A krizotinib *in vitro* nem volt mutagén a bakteriális reverz mutációs (Ames) tesztben. A krizotinib a kínai hörcsög petefészek sejteken végzett *in vitro* mikronukleusz tesztben és egy *in vitro* humán lymphocytá kromoszóma aberrációs tesztben aneugénnek bizonyult. Humán lymphocytákon cytotoxicus koncentrációkban a strukturális kromoszóma aberrációk csekély növekedését észlelték. Az aneugenitásra vonatkozó, hatást még nem okozó szint (no observed effect level – NOEL) az AUC-érték alapján számított, humán klinikai expozíciónak a 1,8–2,1-szerese volt.

A krizotinibbel karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

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

Nem igazolták, hogy vemhes patkányoknál vagy nyulaknál a krizotinib teratogén lenne. Patkányoknál a napi 50 mg/ttkg-os és azt meghaladó dózisoknál a posztimplantációs veszteség növekedett (a javasolt humán dózis melletti AUC-érték megközelítőleg 0,4–0,5-szerese), és a patkányoknál a napi 200 mg/ttkg-os és nyulaknál a napi 60 mg/ttkg-os dózisonál jelentkező csökkent magzati testtömeget mellékhatásnak tekintették (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció megközelítőleg 1,2–2,0-szerese).

Éretlen patkányoknál a 28 napig, naponta egyszer adott 150 mg/ttkg-os dózis után (ami az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció megközelítőleg 3,3–3,9-szerese) a növekvő hosszú csontokban csökkent csontképződést figyeltek meg. Egyéb, a gyermekgyógyászati betegekre veszélyes, potenciális problémát jelentő toxicitásokat nem vizsgáltak fiatal állatokon.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

Kapszulatöltet

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

Kapszula héj

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

Jelölőfesték

Sellak (E904)

Propilénglikol (E1520)
Kálium-hidroxid (E525)
Fekete vas-oxid (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg és 150 mg granulátum nyitható kapszulában

Granulátum

Sztearil-alkohol
Poloxamer
Szacharóz
Talkum (E553b)
Hipromellóz (E464)
Makrogol (E1521)
Gliceril-monosztearát (E471)
Közepes láncosságú trigliceridek

Kapszulahéj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Brilliantkék (E133) vagy fekete vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak (E904)
Propilénglikol (E1520)
Kálium-hidroxid (E525)
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

4 év.

XALKORI 20 mg, 50 mg és 150 mg granulátum nyitható kapszulában

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

XALKORI 20 mg, 50 mg és 150 mg granulátum nyitható kapszulában

25 °C alatt tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

60 db kemény kapszulát tartalmazó HDPE tartály, polipropilén zárókupakkal.

10 db kemény kapszulát tartalmazó PVC-fólia buboréksomagolás.

60 db kemény kapszula kartondobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

XALKORI 20 mg, 50 mg és 150 mg granulátum nyitható kapszulában

A XALKORI granulátumot polipropilén gyermekbiztos zárókupakkal és alumíniumfólia/polietilén hőindukciós zárással ellátott, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban kerül forgalomba, amely 60 db nyitható kapszulát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag – pl. a granulátumot tartalmazó nyitható kapszulák kapszulahéja – megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A XALKORI szájon át alkalmazandó granulátumok üres kapszulahéjait a háztartási hulladékba kell kidobni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

XALKORI 200 mg kemény kapszula

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kemény kapszula

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában

EU/1/12/793/007

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. július 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszula

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Németország

XALKORI 20 mg, 50 mg és 150 mg nyitható kapszula

Pfizer Service Company BV

Hoge Wei 10

Zaventem

Vlaams-Brabant 1930

Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

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

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

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

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

Az oktatócsomagnak a következőket kell tartalmaznia:

1. Alkalmazási előírás és Betegtájékoztató.
2. Betegeknek szóló brosúra (azzal a szöveggel, melyet a CHMP elfogadott)
3. Betegkártya (azzal a szöveggel, melyet a CHMP elfogadott).

A betegtájékoztatónak a következő fő elemeket kell tartalmaznia:

- A krizotinib rövid bemutatása és a kockázatminimalizáló eszközök célja.
- Információ a krizotinib alkalmazásának módjáról, beleértve azt is, hogy mi a teendő, ha egy adag kimarad.
- A krizotinibbel kapcsolatos súlyos mellékhatások leírása, beleértve azok kezelésének módját és az orvos azonnali értesítésének szükségességét, ha a betegnél a következők jelentkeznek:
 - o Pneumonitisszel/ILD-vel kapcsolatos légzési problémák.
 - o Szédülés, ájulás, kellemetlen érzés a mellkasban vagy szabálytalan szívverés bradycardiával, QT-megnyúlással és szívelégtelenséggel.
 - o Hepatotoxicitással összefüggő, májműködésre jellemző, kóros vérvizsgálati eredmények.
 - o A látással kapcsolatos változások, beleértve a látást érintő tünetek gyermekek és serdülők körében történő értékelésére vonatkozó útmutatást.
 - o Gastrointestinalis perforációval kapcsolatos gyomorbántalmak.
- Az orvos, a gondozást végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész értesítésének fontossága abban az esetben, ha a beteg bármilyen más készítményt használ.
- Tájékoztatás arról, hogy a krizotinib nem alkalmazható a terhesség alatt, és információ a biztonságos fogamzásgátlás (a szájon át alkalmazott fogamzásgátlókon túl) kezelés alatti szükségességéről.

A betegkártyának tartalmaznia kell a betegtájékoztatóban ismertetett fő elemeket. A leválasztható betegkártya szerepe/célja az, hogy azt meg lehessen mutatni a beteg egészségügyi csapatán kívüli más egészségügyi szakembereknek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XALKORI 200 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

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

60 db kemény kapszula

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

XALKORI 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

XALKORI 200 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

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

60 db kemény kapszula

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

XALKORI 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 200 mg kemény kapszula
krizotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a MAH logója)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XALKORI 250 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

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

60 db kemény kapszula

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

XALKORI 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

XALKORI 250 mg kemény kapszula
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

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

60 db kemény kapszula

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

XALKORI 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 250 mg kemény kapszula
krizotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a MAH logója)

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db nyitható kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne nyelje le a kapszulákat.

<Illessze be a QR-kódot>

További információkért olvassa be a QR-kódot.

URL: www.pfizer.com

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

25 °C alatt tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

XALKORI 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD, QR-KÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db nyitható kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne nyelje le a kapszulákat.
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

25 °C alatt tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db nyitható kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne nyelje le a kapszulákat.

<Illessze be a QR-kódot>

További információkért olvassa be a QR-kódot.

URL: www.pfizer.com

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

25 °C alatt tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

XALKORI 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD, QR-KÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db nyitható kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne nyelje le a kapszulákat.
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

25 °C alatt tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db nyitható kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne nyelje le a kapszulákat.

<Illessze be a QR-kódot>

További információkért olvassa be a QR-kódot.

URL: www.pfizer.com

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

25 °C alatt tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

XALKORI 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD, QR-KÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában
krizotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db nyitható kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne nyelje le a kapszulákat.
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

25 °C alatt tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/793/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

XALKORI 200 mg kemény kapszula

XALKORI 250 mg kemény kapszula

krizotinib

Az „Ön” szó mind a felnőtt betegre, mind a gyermek- és serdülő beteg gondozójára vonatkozik.

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a XALKORI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a XALKORI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a XALKORI 200 mg és 250mg kemény kapszulát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a XALKORI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

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

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

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

A XALKORI (1 éves, vagy annál idősebb és 18 évesnél fiatalabb) gyermekek és serdülők esetén az anaplasztikus nagysejtes limfómának (ALCL) vagy a gyulladásos miofibroblasztos daganatnak (IMT) nevezett daganatok kezelésére alkalmazható, amelyben egy anaplasztikus limfóma-kináznak (ALK) nevezett génben lévő specifikus átrendeződés vagy hiba áll fenn.

A XALKORI akkor írható fel gyermekeknek és serdülőknek az ALCL kezelésére, ha a korábbi kezelés nem segített megállítani a betegségét.

A XALKORI akkor írható fel gyermekeknek és serdülőknek az IMT kezelésére, ha a műtét nem segített megállítani a betegségét.

Ez a gyógyszer csak daganatkezelésben jártas orvos által és felügyelete mellett alkalmazható. Ha bármilyen további kérdése van a XALKORI működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a XALKORI szedése előtt

Ne szedje a XALKORI-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A XALKORI szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

Ha a fenti feltételek bármelyike igaz Önre, tájékoztassa kezelőorvosát.

A XALKORI bevétele után azonnal beszéljen kezelőorvosával:

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

Az elérhető adatok többsége olyan felnőtt betegek esetén áll rendelkezésre, akiknél az ALK-pozitív vagy ROS1-pozitív nem kissejtes tüdőrák egy bizonyos jellegzetes szövettani eredménye (adenokarcinóma) mutatható ki. Egyéb szövettani eredmény esetén korlátozott információ férhető hozzá.

Gyermekek és serdülők

A nem kissejtes tüdőrák kezelésére vonatkozó javallat nem vonatkozik gyermekekre és serdülőkre. A XALKORI-t gyermekeknek és serdülőknek felnőtt felügyelete mellett kell beadni.

Egyéb gyógyszerek és a XALKORI

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

Különösen az alábbi gyógyszerek növelhetik a XALKORI mellékhatásainak kockázatát:

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

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a XALKORI hatásosságát:

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

A XALKORI növelheti az alábbi gyógyszerekkel járó mellékhatások kockázatát:

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

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

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

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

A XALKORI egyidejű bevétele étellel és itallal

A XALKORI-t bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Ugyanakkor a XALKORI-kezelés ideje alatt kerülnie kell a grépfrútlé ivását vagy a grépfrút evését, mivel ezek megváltoztathatják a XALKORI mennyiségét a szervezetében.

Védelem a napfénnel szemben

Kerülje a hosszas tartózkodást a napon. A XALKORI érzékeny téheti bőrét a napfénnel szemben (fényérzékenység), és előfordulhat, hogy könnyebben leég. Viseljen védőruházatot és/vagy használjon fényvédő krémet, ami befedi bőrét és védelmet nyújt a leégéssel szemben, ha a XALKORI-kezelés alatt napon kell tartózkodnia.

Terhesség és szoptatás

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

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

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Vezetés és gépek kezelése közben legyen nagyon óvatos, mert a XALKORI szedése közben előfordulhat látászavar, szédülés és fáradtság.

A XALKORI nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a XALKORI 200 mg és 250 mg kemény kapszulát?

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

- A javasolt adag NSCLC-ben szenvedő felnőttek esetén egy 250 mg-os kapszula, naponta kétszer, szájon át bevéve (a teljes mennyiség 500 mg).
- A javasolt adag ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén naponta kétszer 280 mg/m² szájon át bevéve. Az ajánlott adagot a gyermek kezelőorvosa számítja ki, és a gyermek testfelületétől függ. Gyermekek és serdülők esetében a maximális napi adag nem haladhatja meg az 1000 mg-ot. A XALKORI-t felnőtt felügyelete mellett kell beadni.
- Az ajánlott adagból vegyen be reggel egyet, és este egyet.
- A kapszulákat minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban vegye be.
- A kapszulát étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti, és a grépfrút fogyasztást mindig kerülje.

- A kapszulákat egészben nyelje le, és a kapszulákat ne törje össze, ne oldja fel vagy ne nyissa ki.

Ha szükséges, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti a szájon át alkalmazott adagot. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy véglegesen abbahagyja a XALKORI-kezelését, ha a szervezete nem tudja tolerálni a XALKORI-t.

Ha az előírtnál több XALKORI-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a XALKORI-t

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

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

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

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

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

Ha idő előtt abbahagyja a XALKORI szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Bár nem minden, az NSCLC-ben szenvedő felnőtteknél azonosított mellékhatást figyeltek meg ALCL-ben vagy IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, a tüdőrákban szenvedő felnőtt betegeknél tapasztalt mellékhatásokat figyelembe kell venni az ALCL-ben vagy IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében is.

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

- **Májelégtelenség**
Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a szokásosnál fáradtabbnak érzi magát, a bőre vagy a szeme fehérvízi besárgulnak, vizelete sötétebb színű lesz vagy barna színű (teához hasonló színű)

lesz, hányingere van, hány, vagy csökkent az étvágya, jobb oldali hasi fájdalma van, viszket a bőre, vagy a szokottnál könnyebben alakul ki véraláfutásai. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztethet a májműködés ellenőrzésére, és ha ezek az eredmények kórosak, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lecsökkenti a XALKORI adagját vagy leállítja az Ön kezelését.

- **Tüdőgyulladás**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha nehézlégzést észlel, különösen akkor, ha az köhögéssel vagy lázzal jár.
 - **A fehérvérsejtek számának csökkenése (beleértve a neutrofil fehérvérsejteket is)**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha lázat vagy fertőzést észlel. A kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el, és ha az eredmény kóros, a XALKORI adagjának csökkentése mellett dönthet.
 - **Szédelgés, ájulás vagy kellemetlen mellkasi érzés**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, melyek a szív elektromos tevékenységében bekövetkező változások (az elektrokardiogramon látható) vagy szívritmuszavar jelei lehetnek. Kezelőorvosa EKG-vizsgálatot végezhet annak érdekében, hogy ellenőrizze, a XALKORI-kezelés alatt nincs probléma a szívével.
 - **Részleges vagy teljes látásvesztés egyik vagy mindkét szemén**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen újonnan jelentkező látásproblémát, látásvesztést vagy a látás valamilyen megváltozását tapasztalja, például ha rosszul lát az egyik vagy mindkét szemével. Kezelőorvosa szüneteltetheti vagy véglegesen leállíthatja a XALKORI-kezelést, és szemész szakorvoshoz küldheti.
- Azon gyermekek és serdülők, akik az ALK-pozitív ALCL vagy ALK-pozitív IMT kezelésére szednek XALKORI-t: kezelőorvosának a XALKORI szedésének megkezdése előtt és a XALKORI-kezelés megkezdését követő 1 hónapon belül szemész szakorvoshoz kell küldenie, hogy ellenőrizhessék az esetleges látási problémákat. A XALKORI-kezelés alatt 3 havonta szemvizsgálatot kell végezni, és még gyakrabban, ha újonnan jelentkező látásproblémák lépnek fel.
- **Súlyos gyomor- és bélrendszeri (gastrointesztinális) problémák ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél**
A XALKORI súlyos hasmenést, hányingert vagy hányást okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a XALKORI-kezelés során nyelési nehézség, hányás vagy hasmenés lép fel. Kezelőorvosa szükség szerint gyógyszereket adhat a hasmenés, hányinger és hányás megelőzésére vagy kezelésére. Ha a tünetek súlyossá válnak, kezelőorvosa több folyadék fogyasztását javasolhatja, vagy elektrolitpótlást vagy egyéb táplálkozási támogatást írhat elő.

NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek körében a XALKORI további mellékhatásai közé tartozhatnak:

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

- látásra gyakorolt hatások (felvillanó fények látása, homályos látás, fényérzékenység, úszó homályok vagy kettős látás, ezek gyakran nem sokkal a XALKORI-kezelés elkezdése után kezdődnek).
- emésztési zavarok, köztük hányás, hasmenés, hányinger.
- vizenyő (túl sok folyadék a szövetekben, ami a kéz és a láb feldagadását idézi elő).
- székrekedés.
- a májműködésre jellemző, kóros vérvizsgálati eredmények.
- csökkent étvágy.
- fáradtság.
- szédülés.
- neuropátia (zsibbadás vagy bizsergés érzése az ízületekben vagy a végtagokban).

- az ízérzés megváltozása.
- hasi fájdalom.
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység).
- bőrkiütés.
- csökkent pulzusszám.

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

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

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

- a gyomor vagy valamely bélszakasz kilyukadása (perforációja).
- napfénnel szembeni érzékenység (fényérzékenység).
- rendellenes eredmények az izomsérülés vizsgálatára irányuló vérvizsgálatok vonatkozásában (a kreatinin-foszfokináz magas szintje).

ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében a XALKORI további mellékhatásai közé tartozhatnak:

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

- amajműködést ellenőrző vérvizsgálat során kapott kóros eredmények.
- látást befolyásoló hatások (felvillanó fények látása, homályos látás, fényérzékenység, úszó homályok vagy kettős látás, ezek gyakran nem sokkal a XALKORI-kezelés elkezdése után kezdődnek).
- hasi fájdalom.
- a kreatinin emelkedett szintje a vérben (azt jelezheti, hogy a vesék nem működnek megfelelően).
- vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése).
- alacsony vérlemezkeszám a vérvizsgálati eredményekben (növelheti a vérzés és a zúzódások kockázatát).
- fáradtság.
- csökkent étvágy.
- székrekedés.
- vizenyő vagy ödéma (túl sok folyadék a szövetekben, ami a kéz és a láb feldagadását idézi elő).
- az alkalikus foszfatáz nevű enzim emelkedett szintje a vérben (valamely szerv – különösen a máj, a hasnyálmirigy, a csontok, a pajzsmirigy vagy az epehólyag – működési zavarára vagy sérülésére utal).
- Neuropátia (zsibbadás vagy szurkáló, bizsergő érzés az ízületekben vagy a végtagokban)
- szédülés.
- emésztési zavar.
- az ízérzés megváltozása.

- a vér alacsony foszfátszintje, amely zavartságot vagy izomgyengeséget okozhat) (hipofoszfatémia).

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

- bőrkiütés.
- a nyelőcső (özfágusz) gyulladása.

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a XALKORI-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett „EXP” lejáratí idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejáratí idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne használja fel a készítményt, ha a csomagolása sérült vagy úgy látja, hogy korábban már fel lett nyitva.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a XALKORI?

- A XALKORI hatóanyaga a krizotinib.
- XALKORI 200 mg kemény kapszula: 200 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként
XALKORI 250 mg kemény kapszula: 250 mg krizotinibet tartalmaz kemény kapszulánként
- Egyéb összetevők: (lásd 2. pont: „A XALKORI nátriumot tartalmaz”):
Kapszulatóltet: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), magnézium-sztearát.
Kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid (E171), és vörös vas-oxid (E172).
Jelölőfesték: sellak (E904), propilén-glikol (E1520), kálium-hidroxid (E525) és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a XALKORI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A XALKORI 200 mg kemény zselatin kapszula formájában kerül forgalomba melynek felső része rózsaszín, fekete színű „Pfizer” jelöléssel, alsó része pedig fehér, „CRZ 200” jelöléssel.

A XALKORI 250 mg kemény zselatin kapszula formájában kerül forgalomba, melynek felső és alsó része rózsaszín, a felső részén fekete színű „Pfizer” jelöléssel, az alsó részén pedig „CRZ 200” jelöléssel.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában
XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában
XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában
krizotinib

Az „Ön” szó mind a felnőtt betegre, mind a gyermek- és serdülő beteg gondozójára vonatkozik.

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

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

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a XALKORI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a XALKORI szedése előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a XALKORI granulátum nyitható kapszulában készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a XALKORI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

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

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

A XALKORI (1 éves vagy annál idősebb és 18 évesnél fiatalabb) gyermekek és serdülők esetén az anaplasztikus nagysejtes limfómának (ALCL) vagy a gyulladásos miofibroblasztos daganatnak (IMT) nevezett daganatok kezelésére alkalmazható, amelyben egy anaplasztikus limfóma kináznak (ALK) nevezett génben lévő specifikus átrendeződés vagy hiba áll fenn.

A XALKORI akkor írható fel gyermekeknek és serdülőknek az ALCL kezelésére, ha a korábbi kezelés nem segített megállítani a betegséget.

A XALKORI akkor írható fel gyermekeknek és serdülőknek az IMT kezelésére, ha a műtét nem segített megállítani a betegséget.

Ez a gyógyszer csak daganatkezelésben jártas orvos által és felügyelete mellett alkalmazható. Ha bármilyen további kérdése van a XALKORI működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a XALKORI szedése előtt

Ne szedje a XALKORI-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A XALKORI szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

Ha a fenti feltételek bármelyike igaz Önre, tájékoztassa kezelőorvosát.

A XALKORI bevétele után azonnal beszéljen kezelőorvosával:

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

Gyermekek és serdülők

A nem kissejtes tüdőrák kezelésére vonatkozó javallat nem vonatkozik gyermekekre és serdülőkre. Ne adja ezt a gyógyszert 1 évesnél fiatalabb, ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekeknek. A XALKORI-t gyermekeknek és serdülőknek felnőtt felügyelete mellett kell beadni.

Egyéb gyógyszerek és a XALKORI

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

Különösen az alábbi gyógyszerek növelhetik a XALKORI mellékhatásainak kockázatát:

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

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a XALKORI hatásosságát:

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

A XALKORI növelheti az alábbi gyógyszerekkel járó mellékhatások kockázatát:

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

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

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

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

Az étel és az ital hatása a XALKORI-ra

A XALKORI-t bevehető étkezés után vagy éhgyomorra is. A XALKORI granulátumot tilos ételre szórni. A XALKORI-kezelés ideje alatt kerülnie kell a grépfrútlé ivását vagy a grépfrút evését, mivel ezek megváltoztathatják a XALKORI mennyiségét a szervezetében.

Védelem a napfénnel szemben

Kerülje a hosszas tartózkodást a napon. A XALKORI érzékenyvé teheti bőrét a napfénnel szemben (fényérzékenység), és előfordulhat, hogy könnyebben leég a bőre. Viseljen védőruházatot és/vagy használjon fényvédő krémet, ami befedi bőrét és védelmet nyújt a leégéssel szemben, ha a XALKORI-kezelés alatt napon kell tartózkodnia.

Terhesség és szoptatás

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

Javasolt, hogy a XALKORI-kezelés ideje alatt a nők kerüljék a teherbeesést és a férfiak a gyermeknemzést, mert ez a gyógyszer károsíthatja a leendő csecsemőt. Ha bármilyen esélye fennáll

annak, hogy az ezt a gyógyszert szedő személy teherbe essen vagy gyermeket nemzzen, akkor neki a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után még legalább 90 napig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia, mivel a XALKORI szedése alatt a szájon át szedhető fogamzásgátlók hatástalanok lehetnek.

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A gépjárművezetés és gépek kezelése közben legyen nagyon óvatos, mert a XALKORI szedése közben előfordulhat látászavar, szédülés és fáradtság.

A XALKORI szacharózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a XALKORI granulátum nyitható kapszulában készítményt?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A javasolt adag ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén naponta kétszer 280 mg/m² szájon át bevéve. Az ajánlott adagot a gyermek kezelőorvosa számítja ki, és a gyermek méretétől (testfelületétől) függ. Gyermekek és serdülők esetében a maximális napi adag nem haladhatja meg az 1000 mg-ot. A XALKORI-t felnőtt felügyelete mellett kell beadni.
- Az ajánlott adagból adjon be reggel egyet, és este egyet.
- A granulátumot minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban adja be.
- A granulátumot szájba kell beadni, és nem szabad azt összetörni, szétrágni vagy ételre szórni.
- A kapszulahéjat nem szabad lenyelni.

Az alkalmazás módja

A XALKORI granulátum alkalmazására vonatkozó részletes utasítások a betegájékoztató végén lévő 7. pont: „Használati utasítás” című részben találhatók.

- Tartsa a kapszulát úgy, hogy a „Pfizer” felirat a felső részén legyen, és kopogtassa meg a kapszulát, ezáltal biztosítva, hogy az összes granulátum a kapszula alsó felében legyen.
- Óvatosan nyomja össze a kapszula alját.
- Csavarja le a kapszula tetejét.
- Öntse a granulátumot közvetlenül a gyermek szájába VAGY öntse a granulátumot egy kanálra vagy gyógyszeradagoló csészébe, és így öntse a gyermek szájába.
- Kopogtassa meg a felnyitott kapszulát, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az összes granulátumot beadta.
- Ha nem lehet egyszerre beadni a teljes adagot, akkor több részletben adja be, amíg a teljes adagot be nem adta.
- Közvetlenül a beadás után adjon egy pohár vizet a gyermeknek annak biztosítása érdekében, hogy az összes granulátumot lenyelje.
- A granulátum lenyelése után más folyadékok vagy ételek is adhatók, kivéve a grépfrútlevet és a grépfrútot.

Ha szükséges, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti a szájon át alkalmazott adagot. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy véglegesen abbahagyja a XALKORI-kezelését, ha a szervezete nem tudja tolerálni a XALKORI-t.

Ha az előírtnál több XALKORI-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a XALKORI-t

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

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

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

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

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

Ha idő előtt abbahagyja a XALKORI szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Bár nem minden, az NSCLC-ben szenvedő felnőtteknél azonosított mellékhatást figyeltek meg ALCL-ben vagy IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, a tüdőrákban szenvedő felnőtt betegeknél tapasztalt mellékhatásokat figyelembe kell venni az ALCL-ben vagy IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében is.

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

- **Májelégtelenség**

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a szokásosnál fáradtabbnak érzi magát, a bőre vagy szemfehérjeje besárgul, vizelete sötétebb színű lesz vagy barna színű (teához hasonló színű) lesz, hányingere van, hány, vagy csökkent az étvágya, jobb oldali hasi fájdalma van, viszket a bőre, vagy a szokottnál könnyebben alakulnak ki véraláfutásai. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztethet a májműködés ellenőrzésére, és ha ezek az eredmények kórosak, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lecsökkenti a XALKORI adagját vagy leállítja az Ön kezelését.

- **Tüdőgyulladás**

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha nehézlégzést észlel, különösen akkor, ha az köhögéssel vagy lázzal jár.

- **A fehérvérsejtek számának csökkenése (beleértve a neutrofil fehérvérsejteket is)**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha lázat vagy fertőzést észlel. A kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el, és ha az eredmény kóros, a XALKORI adagjának csökkentése mellett dönthet.
 - **Szédelgés, ájulás vagy kellemetlen mellkasi érzés**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, melyek a szív elektromos tevékenységében bekövetkező változások (az elektrokardiogramon látható) vagy szívritmuszavar jelei lehetnek. Kezelőorvosa EKG-vizsgálatot végezhet annak érdekében, hogy ellenőrizze, a XALKORI-kezelés alatt nincs-e probléma a szívével.
 - **Részleges vagy teljes látásvesztés egyik vagy mindkét szemén**
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen újonnan jelentkező látásproblémát, látásvesztést vagy a látás valamilyen megváltozását tapasztalja, például ha rosszul lát az egyik vagy mindkét szemével. Kezelőorvosa szüneteltetheti vagy véglegesen leállíthatja a XALKORI-kezelést, és szemész szakorvoshoz küldheti.
- Azon gyermekek és serdülők esetén, akik az ALK-pozitív ALCL vagy ALK-pozitív IMT kezelésére szednek XALKORI-t: a kezelőorvosnak a XALKORI szedésének megkezdése előtt és a XALKORI-kezelés megkezdését követő 1 hónapon belül szemész szakorvoshoz kell küldenie, hogy ellenőrizhessék az esetleges látási problémákat. A XALKORI-kezelés alatt 3 havonta szemvizsgálatot kell végezni, és még gyakrabban, ha újonnan jelentkező látásproblémák lépnek fel.
- **Súlyos gyomor- és bélrendszeri (gasztrointesztinális) problémák ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél**
A XALKORI súlyos hasmenést, hányingert vagy hányást okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a XALKORI-kezelés során nyelési nehézség, hányás vagy hasmenés lép fel. Kezelőorvosa szükség szerint gyógyszereket adhat a hasmenés, hányinger és hányás megelőzésére vagy kezelésére. Ha a tünetek súlyossá válnak, kezelőorvosa több folyadék fogyasztását javasolhatja, vagy elektrolitpótlást vagy egyéb táplálkozási támogatást írhat elő.

A XALKORI egyéb, NSCLC-ben szenvedő felnőtteknél megfigyelt mellékhatásai közé a következők tartozhatnak:

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

- látásra gyakorolt hatások (felvillanó fények látása, homályos látás, fényérzékenység, úszó homályok vagy kettős látás, ezek gyakran nem sokkal a XALKORI-kezelés elkezdése után kezdődnek).
- emésztési zavarok, köztük hányás, hasmenés, hányinger.
- vizenyő (túl sok folyadék a szövetekben, ami a kéz és a láb feldagadását idézi elő).
- székrekedés.
- a májműködésre jellemző, kóros vérvizsgálati eredmények.
- csökkent étvágy.
- fáradtság.
- szédülés.
- zsibbadás vagy bizsergés érzése az ízületekben vagy a végtagokban (neuropátia).
- az érzés megváltozása.
- hasi fájdalom.
- a vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység).
- bőrkiütés.
- csökkent pulzusszám.

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

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

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

- a gyomor vagy valamely bélszakasz kilyukadása (perforációja).
- napfénnel szembeni érzékenység (fényérzékenység).
- rendellenes eredmények az izomkárosodás vizsgálatára irányuló vérvizsgálatok vonatkozásában (a kreatinin-foszfokináz magas szintje).

ALK-pozitív ALCL-ben vagy ALK-pozitív IMT-ben szenvedő gyermekek és serdülők körében a XALKORI további mellékhatásai közé tartozhatnak:

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

- a májműködésre jellemző, kóros vérvizsgálati eredmények.
- látásra gyakorolt hatások (felvillanó fények látása, homályos látás, fényérzékenység, úszó homályok vagy kettős látás, ezek gyakran nem sokkal a XALKORI-kezelés elkezdése után kezdődnek).
- hasi fájdalom.
- a kreatinin emelkedett szintje a vérben (azt jelezheti, hogy a vesék nem működnek megfelelően).
- vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése).
- alacsony vérlemezkeszám a vérvizsgálati eredményekben (növelheti a vérzés és a zúzódások kockázatát).
- fáradtság.
- csökkent étvágy.
- székrekedés.
- vizenyő (túl sok folyadék a szövetekben, ami a kéz és a láb feldagadását idézi elő).
- az alkalikus foszfatáz nevű enzim emelkedett szintje a vérben (valamely szerv – különösen a máj, a hasnyálmirigy, a csontok, a pajzsmirigy vagy az epehólyag – működési zavarára vagy sérülésére utal).
- neuropátia (zsibbadás vagy bizsergés érzése az ízületekben vagy a végtagokban).
- szédülés.
- emésztési zavar.
- az ízérzés megváltozása.
- a vér alacsony foszfátszintje, amely zavartságot vagy izomgyengeséget okozhat (hipofoszfatémia).

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

- bőrkütés.
- a nyelőcső (özfágusz) gyulladása.

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a XALKORI-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- 25 °C alatt tárolandó.
- Ne használja fel a készítményt, ha a csomagolása sérült vagy úgy látja, hogy korábban már fel lett nyitva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Dobja ki a XALKORI szájon át alkalmazandó granulátumok üres kapszulahéjait a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a XALKORI?

- A XALKORI hatóanyaga a krizotinib.
XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában: 20 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként
XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában: 50 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként
XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában: 150 mg krizotinibet tartalmaz kapszulánként
- Egyéb összetevők: (lásd 2. pont: „A XALKORI szacharózt tartalmaz”):
Granulátum: sztearil-alkohol, poloxamer, szacharóz, talkum (E553b), hipromellóz (E464), makrogol (E1521), gliceril-monosztearát (E471), közepes láncosságú trigliceridek.
Kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid (E171), brillantkék (E133) vagy fekete vas-oxid (E172).
Jelölőfesték: sellak (E904), propilénglikol (E1520), kálium-hidroxid (E525), fekete vas-oxid (E172).

Milyen a XALKORI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A XALKORI granulátum fehér vagy törtfehér színű, nyitható kapszulában.

A XALKORI 20 mg granulátum nyitható kapszulában készítmény fekete tintával nyomtatott, „Pfizer” feliratú világoskék színű kapszulakupakból és fekete tintával írt „CRZ 20” feliratú fehér kapszulatestből áll.

A XALKORI 50 mg granulátum nyitható kapszulában készítmény fekete tintával nyomtatott, „Pfizer” feliratú sötét színű kapszulakupakból és fekete tintával nyomtatott „CRZ 50” feliratú világosszürke színű kapszulatestből áll.

A XALKORI 150 mg granulátum nyitható kapszulában készítmény fekete tintával nyomtatott, „Pfizer” feliratú világoskék kapszulakupakból és fekete tintával nyomtatott „CRZ 150” feliratú világoskék színű kapszulatestből áll.

60 db nyitható kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel kapcsolatos részletes információk és különböző nyelvű információk a külső dobozon található QR-kód mobiltelefonnal történő beolvasásával érhetők el.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.

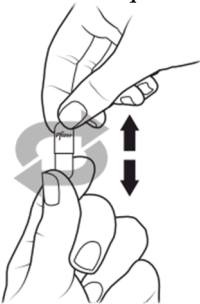
7. Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

Kérjük, a XALKORI granulátum nyitható kapszulában készítmény alkalmazása előtt olvassa el a 7. pont teljes szövegét.

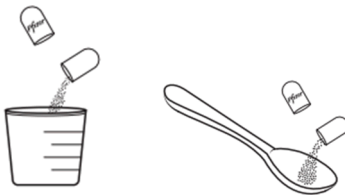
A XALKORI granulátum beadásához szükséges eszközök:

- XALKORI granulátum kapszulá(k)ban, a kezelőorvos által előírtak szerint.
- Egy választható, a beadást végző személy által biztosított kanál vagy gyógyszeradagoló csésze.

A XALKORI granulátum előkészítése (1–3. lépés):

1. lépés	Vegye ki a XALKORI granulátum felírt adagjához szükséges számú kapszulát az egyes tartály(ok)ból.
2. lépés	• Fogjon meg egy kapszulát úgy, hogy a „Pfizer” felirat a felső részén legyen. • Kopogtassa meg a kapszulát, hogy a granulátumok leessenek az aljára. Óvatosan nyomja meg a kapszula alját úgy, hogy a kapszula teteje leváljon az alsó részről. 
3. lépés	Óvatosan tartsa és csavarja el a kapszulahéj tetejét és alját ellentétes irányban, majd húzza szét azokat a kapszula felnyitásához. 

A XALKORI granulátum beadása (4. lépés): A szájon át alkalmazandó granulátum gyermekeknek történő beadására **2 lehetőség** van.

4. lépés	1. lehetőség (A gyógyszer közvetlenül a gyermek szájába öntése)	• Öntse az összes granulátumot 1 kapszulából közvetlenül a gyermek szájába. • Az összes granulátum beadásához szükség szerint óvatosan kopogtassa meg a kapszulahéjat az ujjával. • Közvetlenül a XALKORI granulátum beadása után adjon elegendő mennyiségű vizet a gyermeknek, hogy az összes granulátumot lenyelhesse. • Ha a felírt adaghoz 1 kapszulánál több szükséges, akkor ismétlje meg a granulátum szájon át történő beadását minden egyes felnyitott kapszula esetében, majd adjon vizet a gyermeknek. 
	2. lehetőség (A gyógyszer adagolóeszközből történő öntése)	• Öntse ki a felírt adagnak megfelelő granulátummennyiséget a kapszulá(k)ból a száraz adagolóeszközbe. • Öntse az összes granulátumot az adagolóeszközből közvetlenül a gyermek szájába. • Közvetlenül a XALKORI granulátum beadása után adjon elegendő mennyiségű vizet a gyermeknek, hogy az összes granulátumot lenyelhesse. • Ha gyermeke nem tudja egyszerre bevenni a felírt adagot, adja be gyermekének megfelelő adagokra osztva a granulátumokat, majd adjon neki vizet, amíg a teljes felírt adagot be nem vette. 

A 4. lépés befejezése után más folyadékok vagy ételek is adhatók, kivéve a grépfrútlevet vagy a grépfrútot.

Ha nem biztos abban, hogyan kell elkészíteni vagy beadni gyermekének a XALKORI granulátum felírt adagját, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.