

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

XALKORI 200 mg cietās kapsulas

XALKORI 250 mg cietās kapsulas

XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās

XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās

XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

XALKORI 200 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 200 mg krizotiniba (*crizotinib*).

XALKORI 250 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 250 mg krizotiniba (*crizotinib*).

XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās

Katra kapsula satur 20 mg krizotiniba (*crizotinib*).

*Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību*

Katra atveramā kapsula satur 6 mg saharozes.

XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās

Katra kapsula satur 50 mg krizotiniba (*crizotinib*).

*Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību*

Katra atveramā kapsula satur 14 mg saharozes.

XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās

Katra kapsula satur 150 mg krizotiniba (*crizotinib*).

*Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību*

Katra atveramā kapsula satur 43 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

*XALKORI 200 mg cietās kapsulas*

Balta, necaurspīdīga un rozā, necaurspīdīga cietā kapsula ar uzrakstu “Pfizer” uz kapsulas vāciņa un “CRZ 200” uz kapsulas korpusa.

*XALKORI 250 mg cietās kapsulas*

Rozā, necaurspīdīga cietā kapsula ar uzrakstu “Pfizer” uz kapsulas vāciņa un “CRZ 250” uz kapsulas korpusa.

Granulas atveramajās kapsulās

Granulas ir baltas vai pelēkbaltas un iepildītas necaurspīdīgā cietajā kapsulā.

*XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās*

Uz gaiši zilā vāciņa ar melnu tinti ir uzdrukāts “Pfizer”, un uz baltā korpusa ar melnu tinti ir uzdrukāts “CRZ 20”.

*XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās*

Uz pelēkā vāciņa ar melnu tinti ir uzdrukāts “Pfizer”, un uz gaiši pelēkā korpusa ar melnu tinti ir uzdrukāts “CRZ 50”.

*XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās*

Uz gaiši zilā vāciņa ar melnu tinti ir uzdrukāts “Pfizer”, un uz gaiši zilā korpusa ar melnu tinti ir uzdrukāts “CRZ 150”.

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

XALKORI monoterapijā ir paredzēts lietot

- kā pirmās izvēles līdzekli anaplastiskās limfomas kināzes (ALK)-pozitīva, progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pieaugušajiem;
- iepriekš ārstēta, anaplastiskās limfomas kināzes (ALK)-pozitīva, progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pieaugušajiem;
- ROS1 pozitīva progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pieaugušajiem;
- recidivējošas vai refraktāras sistēmiskas anaplastiskas limfomas kināzes (ALK) pozitīvas anaplastiskas lielšūnu limfomas (ALŠL) ārstēšanai pediatriiskajiem pacientiem (vecumā no  $\geq 1$  līdz  $< 18$  gadiem);
- recidivējoša vai refraktāra anaplastiskas limfomas kināzes (ALK) pozitīva nerezecējama iekaisīga miofibroblastiska audzēja (IMA) ārstēšanai pediatriiskajiem pacientiem (vecumā no  $\geq 1$  līdz  $< 18$  gadiem).

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ar XALKORI jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

#### ALK un ROS1 testēšana

Lai atlasītu pacientus ārstēšanai ar XALKORI, ir nepieciešama precīza un apstiprināta ALK vai ROS1 noteikšanas metode (par klīniskajos pētījumos izmantotajām testu metodēm skatīt 5.1. apakšpunktu).

ALK pozitīva NSŠPV, ROS1 pozitīva NSŠPV, ALK pozitīvas ALŠL vai ALK pozitīva IMA statuss jānosaka pirms krizotiniba terapijas uzsākšanas. Noteikšana jāveic laboratorijās, kurām ir pieredze attiecīgo tehnoloģiju izmantošanā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

*Pieaugušie pacienti ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV*

Ieteicamā krizotiniba deva ir 250 mg divas reizes dienā (500 mg dienā), lietojot nepārtraukti.

*Pediatriiskie pacienti ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA*

Ieteicamā krizotiniba sākuma deva pediatriiskajiem pacientiem ir balstīta uz ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). Ieteicamā krizotiniba deva pediatriiskajiem pacientiem ar ALŠL vai IMA ir 280 mg/m<sup>2</sup> iekšķīgi divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ieteicamā deva pediatriiskajiem pacientiem ar  $\text{ĶVL} \geq 1,34 \text{ m}^2$  ir norādīta 1. tabulā. Ja nepieciešams, vajadzīgo devu var iegūt, kombinējot dažāda stipruma krizotiniba kapsulas.

**1. tabula.      Pediatriskie pacienti ar ķermeņa virsmas laukumu (KVL)  $\geq 1,34 \text{ m}^2$ : ieteicamā krizotiniba kapsulu\* sākuma deva**

| <b>Ķermeņa virsmas laukums (KVL)**</b> | <b>Deva (divas reizes dienā)</b>                    | <b>Kopējā dienas deva</b> |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|
| 1,34 – 1,51 $\text{m}^2$               | 400 mg<br>(2 × 200 mg kapsula)                      | 800 mg                    |
| 1,52 – 1,69 $\text{m}^2$               | 450 mg<br>(1 × 200 mg kapsula + 1 × 250 mg kapsula) | 900 mg                    |
| $\geq 1,70 \text{ m}^2$                | 500 mg<br>(2 × 250 mg kapsula)                      | 1000 mg                   |

\* Attiecas uz XALKORI 200 mg un 250 mg cietajām kapsulām.

\*\* Attiecībā uz pediatriskajiem pacientiem ar KVL < 1,34  $\text{m}^2$  skatīt 2. tabulu.

Pediatriskajiem pacientiem ar KVL < 1,34  $\text{m}^2$  jāizmanto XALKORI granulas atveramajās kapsulās. Ieteicamā deva pediatriskajiem pacientiem ar KVL < 1,34  $\text{m}^2$  ir norādīta 2. tabulā.

Granulas ir ievietotas kapsulās atbilstoši 3 stiprumu devām: 20 mg, 50 mg un 150 mg krizotiniba. Ja nepieciešams, vajadzīgo devu var iegūt, kombinējot dažāda stipruma krizotiniba granulas atveramajās kapsulās. Vienai devai būs vajadzīgas ne vairāk kā 4 kapsulas (skatīt 2. tabulu).

**2. tabula.      Pediatriskie pacienti ar ķermeņa virsmas laukumu (KVL) no 0,38  $\text{m}^2$  līdz 1,33  $\text{m}^2$ : ieteicamā krizotiniba granulu\* sākuma deva**

| <b>Ķermeņa virsmas laukums (KVL)**</b> | <b>Deva (divas reizes dienā)</b>   | <b>Kopējā dienas deva</b> |
|----------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| 0,38 līdz 0,46 $\text{m}^2$            | 120 mg<br>(1 × 20 mg + 2 × 50 mg)  | 240 mg                    |
| 0,47 līdz 0,51 $\text{m}^2$            | 140 mg<br>(2 × 20 mg + 2 × 50 mg)  | 280 mg                    |
| 0,52 līdz 0,61 $\text{m}^2$            | 150 mg<br>(1 × 150 mg)             | 300 mg                    |
| 0,62 līdz 0,80 $\text{m}^2$            | 200 mg<br>(1 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 400 mg                    |
| 0,81 līdz 0,97 $\text{m}^2$            | 250 mg<br>(2 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 500 mg                    |
| 0,98 līdz 1,16 $\text{m}^2$            | 300 mg<br>(2 × 150 mg)             | 600 mg                    |
| 1,17 līdz 1,33 $\text{m}^2$            | 350 mg<br>(1 × 50 mg + 2 × 150 mg) | 700 mg                    |

\* Attiecas uz 20 mg, 50 mg un 150 mg krizotiniba granulām atveramajās kapsulās.

\*\* Ieteicamā deva pacientiem ar KVL, kas ir mazāks par 0,38  $\text{m}^2$ , nav noteikta. Attiecībā uz pediatriskajiem pacientiem ar KVL  $\geq 1,34 \text{ m}^2$  skatīt 1. tabulu.

Pediatriskajiem pacientiem krizotinibs ir jālieto pieaugušo uzraudzībā.

*Devu pielāgošana*

Individuālā drošuma un panesamības apsvērumu dēļ var būt jāpārtrauc ārstēšana un/vai jāsamazina deva.

Pieaugušie pacienti ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV

Klīnisko pētījumu ietvaros 1722 pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV, kuri tika ārstēti ar krizotinibu, visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 3\%$ ), kas saistītas ar nepieciešamību pārtraukt lietošanu, bija neitropēnija, paaugstināts transamināžu līmenis, vemšana un slikta dūša. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 3\%$ ), kas saistītas ar nepieciešamību samazināt devu, bija paaugstināts transamināžu līmenis un neitropēnija. Ja pacientiem, kuri lieto krizotinibu

250 mg perorāli divas reizes dienā, nepieciešama krizotiniba devas samazināšana, jārikojas kā norādīts zemāk.

- Pirmā devas samazināšana: XALKORI 200 mg, lietojot perorāli divas reizes dienā.
- Otrā devas samazināšana: XALKORI 250 mg, lietojot perorāli vienu reizi dienā.
- Pilnībā pārtrauc lietošanu, ja novērota nepanesamība, lietojot XALKORI 250 mg vienu reizi dienā perorāli.

Vadlīnijas par devu samazināšanu hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes gadījumos skatīt 3. un 4. tabulā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar krizotiniba devu, kas mazāka nekā 250 mg divas reizes dienā, jāievēro attiecīgi 3. un 4. tabulā norādītās devas samazināšanas vadlīnijas.

**3. tabula. Pieaugušie pacienti: XALKORI devas pielāgošana – hematoloģiskā toksicitāte <sup>a,b</sup>**

| <b>CTCAE <sup>c</sup> pakāpe</b> | <b>Ārstēšana ar XALKORI</b>                                                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. pakāpe                        | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz ≤ 2. pakāpei, tad atsāk ar to pašu devas shēmu               |
| 4. pakāpe                        | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz ≤ 2. pakāpei, tad atsāk ar nākamo mazāko devu <sup>d,e</sup> |

<sup>a</sup>. Izņemot limfopēniju (ja vien nav saistīta ar klīniskiem gadījumiem, piemēram, oportūnistiskām infekcijām).

<sup>b</sup> Pacientiem, kuriem attīstās neitropēnija un leikopēnija, skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

<sup>c</sup>. Nacionālā Vēža institūta (NCI – National Cancer Institute) vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events).

<sup>d</sup>. Ja atkārtojas, zāļu lietošana jāpārtrauc, kamēr atveseļojas līdz ≤ 2. pakāpei, pēc tam zāļu lietošana jāatsāk ar devu 250 mg vienu reizi dienā. Ja atkārtoti rodas 4. pakāpe, ārstēšana ar XALKORI jāpārtrauc pilnībā.

<sup>e</sup>. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 250 mg vienu reizi dienā vai kuru deva tika samazināta līdz 250 mg vienu reizi dienā, terapija vērtēšanas procesā jāpārtrauc.

**4. tabula. Pieaugušie pacienti: XALKORI devas pielāgošana – nehematoloģiskā toksicitāte**

| <b>CTCAE <sup>a</sup> pakāpe</b>                                                                                                                                             | <b>Ārstēšana ar XALKORI</b>                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. vai 4. pakāpes alanīnaminotransferāzes (ALT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) paaugstināšanās ar ≤ 1. pakāpes kopējā bilirubīna paaugstināšanos                       | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākotnējā stāvokļa rādītājiem, tad atsāk ārstēšanu ar devu 250 mg vienu reizi dienā un palielina līdz 200 mg divas reizes dienā, ja klīniski to panes <sup>b,c</sup> |
| 2., 3. vai 4. pakāpes ALT vai ASAT paaugstināšanās ar vienlaicīgu paaugstināšanos līdz 2., 3. vai 4. pakāpes kopējā bilirubīna paaugstināšanos (bez holestāzes un hemolīzes) | Ārstēšana jāpārtrauc pilnībā                                                                                                                                                                                                     |
| Jebkuras pakāpes intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts                                                                                                               | Pārtrauc ārstēšanu, ja ir aizdomas par IPS/pneimonītu, un pārtrauc pilnībā, ja diagnosticē ar terapiju saistītu IPS/pneimonītu <sup>d</sup>                                                                                      |
| 3. pakāpes QTc pagarināšanās                                                                                                                                                 | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz ≤ 1. pakāpei, pārbauda un, ja nepieciešams, koriģē elektrolītus, tad atsāk ārstēšanu ar nākamo samazināto devu <sup>b,c</sup>                                                         |
| 4. pakāpes QTc pagarināšanās                                                                                                                                                 | Ārstēšana jāpārtrauc pilnībā                                                                                                                                                                                                     |

| <b>CTCAE <sup>a</sup> pakāpe</b>                                                                                                    | <b>Ārstēšana ar XALKORI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2., 3. pakāpes bradikardija <sup>d,e</sup><br><br>Simptomātiska, var būt smaga un klīniski nozīmīga, indicēta medicīniskā palīdzība | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz $\leq 1$ . pakāpei vai līdz sirdsdarbības frekvencei 60 sitieni minūtē un vairāk.<br><br>Izvērtēt vienlaicīgi lietotās zāles, kas var izraisīt bradikardiju, kā arī zāles hipertensijas ārstēšanai.<br><br>Ja ietekmējošās vienlaicīgi lietotās zāles ir identificētas un pārtraukta to lietošana, vai to deva ir pielāgota, pēc atveseļošanās līdz $\leq 1$ . pakāpei vai sirdsdarbības frekvencei 60 sitieni minūtē vai vairāk, atsākt lietošanu ar iepriekšējo devu.<br><br>Ja nav konstatēta vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme vai to lietošana netiek pārtraukta, vai nav veikta devas <sup>c</sup> pielāgošana pēc atveseļošanās līdz $\leq 1$ . pakāpei vai sirdsdarbības frekvencei 60 sitieni minūtē vai vairāk, atsākt ar samazinātu devu |
| 4. pakāpes bradikardija <sup>d,e,f</sup><br><br>Dzīvībai bīstamas sekas, indicēta neatliekama iejaukšanās                           | Pārtraukt pilnībā, ja nav konstatēta vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme.<br><br>Ja vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme ir identificēta un pārtraukta to lietošana vai veikta devas pielāgošana, atsākt ar 250 mg devu reizi dienā <sup>c</sup> pēc atveseļošanās līdz $\leq 1$ . pakāpei vai sirdsdarbības frekvencei 60 sitieni minūtē vai vairāk ar biežu kontroli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 4. pakāpes acu bojājumi (redzes zudums)                                                                                             | Pārtraukt lietošanu smaga redzes zuduma gadījuma izvērtēšanas laikā                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

<sup>a</sup> Nacionālais vēža institūts (*National Cancer Institute – NCI*) vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (CTCAE).

<sup>b</sup> Ja atkārtoti rodas  $\geq 3$ . pakāpe, ārstēšana ar XALKORI jāpārtrauc pilnībā. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

<sup>c</sup> Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 250 mg vienu reizi dienā vai kuru deva tika samazināta līdz 250 mg vienu reizi dienā, terapija izvērtēšanas procesā jāpārtrauc.

<sup>d</sup> Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

<sup>e</sup> Sirdsdarbības frekvence mazāk kā 60 sitieni minūtē (*beats per minute - bpm*)

<sup>f</sup> Ārstēšana jāpārtrauc pilnībā pēc atkārtošanās.

Pediatriskie pacienti ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA

Ja pediatrikajiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ieteicamo sākuma devu, ir nepieciešama devas samazināšana, XALKORI deva pediatrikajiem pacientiem ar  $\text{KVL} \geq 1,34 \text{ m}^2$  ir jāsamazina, kā norādīts 5. tabulā.

**5. tabula. Pediatriskie pacienti ar ķermeņa virsmas laukumu ( $\text{KVL}$ )  $\geq 1,34 \text{ m}^2$ : ieteicamā XALKORI kapsulu\* devas samazināšana**

| <b>Ķermeņa virsmas laukums (<math>\text{KVL}</math>)**</b> | <b>Pirmā devas samazināšana</b>   |                           | <b>Otrā devas samazināšana</b>    |                           |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                                                            | <b>Deva (divas reizes dienā*)</b> | <b>Kopējā dienas deva</b> | <b>Deva (divas reizes dienā*)</b> | <b>Kopējā dienas deva</b> |
| 1,34 – 1,69 $\text{m}^2$                                   | 250 mg                            | 500 mg                    | 200 mg                            | 400 mg                    |

|                         |        |        |        |        |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|
| $\geq 1,70 \text{ m}^2$ | 400 mg | 800 mg | 250 mg | 500 mg |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|

\* Attiecas uz XALKORI 200 mg un 250 mg cietajām kapsulām.

\*\* Attiecībā uz pediatriiskajiem pacientiem ar  $\text{KVL} < 1,34 \text{ m}^2$  skatīt 6. tabulu.

\*\*\* Pilnīgi jāpārtrauc lietošana pacientiem, kuri nepanes krizotinību pēc divām devas samazināšanām.

Ja pediatriiskajiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ieteicamo sākuma devu, ir jāsamazina deva, XALKORI deva pediatriiskajiem pacientiem ar  $\text{KVL} < 1,34 \text{ m}^2$  ir jāsamazina, kā norādīts 6. tabulā.

**6. tabula      Pediatriiskie pacienti ar ķermeņa virsmas laukumu ( $\text{KVL}$ )  $0,38 \text{ m}^2$  līdz  $1,33 \text{ m}^2$ : ieteicamā XALKORI granulu\* devas samazināšana**

| Ķermeņa virsmas laukums (BSA)** | Pirmā devas samazināšana                       |                    | Otrā devas samazināšana***         |                    |
|---------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|
|                                 | Deva (divas reizes dienā)                      | Kopējā dienas deva | Deva (divas reizes dienā)          | Kopējā dienas deva |
| 0,38 līdz 0,46 $\text{m}^2$     | 90 mg<br>(2 × 20 mg + 1 × 50 mg)               | 180 mg             | 70 mg<br>(1 × 20 mg + 1 × 50 mg)   | 140 mg             |
| 0,47 līdz 0,51 $\text{m}^2$     | 100 mg<br>(2 × 50 mg)                          | 200 mg             | 80 mg<br>(4 × 20 mg)               | 160 mg             |
| 0,52 līdz 0,61 $\text{m}^2$     | 120 mg<br>(1 × 20 mg + 2 × 50 mg)              | 240 mg             | 90 mg<br>(2 × 20 mg + 1 × 50 mg)   | 180 mg             |
| 0,62 līdz 0,80 $\text{m}^2$     | 150 mg<br>(1 × 150 mg)                         | 300 mg             | 120 mg<br>(1 × 20 mg + 2 × 50 mg)  | 240 mg             |
| 0,81 līdz 0,97 $\text{m}^2$     | 200 mg<br>(1 × 50 mg + 1 × 150 mg)             | 400 mg             | 150 mg<br>(1 × 150 mg)             | 300 mg             |
| 0,98 līdz 1,16 $\text{m}^2$     | 220 mg<br>(1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 440 mg             | 170 mg<br>(1 × 20 mg + 1 × 150 mg) | 340 mg             |
| 1,17 līdz 1,33 $\text{m}^2$     | 250 mg<br>(2 × 50 mg + 1 × 150 mg)             | 500 mg             | 200 mg<br>(1 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 400 mg             |

Ieteicamās devas izmaiņas hematoloģisko un nehematoloģisko nevēlamo blakusparādību gadījumā pediatriiskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA ir norādītas attiecīgi 7. un 8. tabulā.

**7. tabula. Pediatriskie pacienti: XALKORI devas izmaiņas hematoloģisko nevēlamo blakusparādību gadījumā**

| CTCAE <sup>a</sup> pakāpe                                             | XALKORI deva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 4. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās                  | Pirmais gadījums: pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz $\leq 2$ . pakāpei, pēc tam atsāk ārstēšanu ar nākamo mazāko devu.<br><br>Otrais gadījums:<br>pilnīgi pārtrauc ārstēšanu, ja recidīvs ir saistīts ar febrilu neitropēniju vai infekciju.<br>Nekomplīcētas 4. pakāpes neitropēnijas gadījumā ārstēšanu pārtrauc pilnīgi vai arī uz laiku, kamēr atveseļojas līdz $\leq 2$ . pakāpei, pēc tam atsāk ārstēšanu ar nākamo mazāko devu <sup>b</sup> |
| <b>Trombocītu skaits</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3. pakāpes trombocītu skaita samazināšanās (ar vienlaicīgu asiņošanu) | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz $\leq 2$ . pakāpei, pēc tam atsāk ārstēšanu ar iepriekšējo devu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4. pakāpes trombocītu skaita samazināšanās                            | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz $\leq 2$ . pakāpei, pēc tam atsāk ārstēšanu ar nākamo mazāko devu. Recidīva gadījumā pilnīgi pārtrauc ārstēšanu                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Anēmija</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3. pakāpe                                                             | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz $\leq 2$ . pakāpei, pēc tam atsāk ārstēšanu ar iepriekšējo devu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4. pakāpe                                                             | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz $\leq 2$ . pakāpei, pēc tam atsāk ārstēšanu ar nākamo mazāko devu. Recidīva gadījumā pilnīgi pārtrauc ārstēšanu                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

- a. Pakāpe pamatojas uz Nacionālā Vēža institūta (NCI – *National Cancer Institute*) vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 4. versiju.
- b. Pacienti, kuri nespēj panest XALKORI pēc divām devas samazināšanām, pilnīgi pārtrauc lietošanu, ja vien 5. un 6. tabulā norādīts citādi.

Terapijas pirmā mēneša laikā ir ieteicams vienu reizi nedēļā kontrolēt pilnu asinsainu, ieskaitot leukocitāro formulu, un pēc tam vienu reizi mēnesī, kontrolējot biežāk, ja rodas 3. vai 4. pakāpes patoloģijas, drudzis vai infekcija.

**8. tabula. Pediatriskie pacienti: XALKORI devas izmaiņas nehematoloģisko nevēlamo blakusparādību gadījumā**

| CTCAE <sup>a</sup> pakāpe                                                                                                                                               | XALKORI deva                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. vai 4. pakāpes ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ar $\leq 1$ . pakāpes kopējā bilirubīna izmaiņām                                                                 | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz $\leq 1$ . pakāpei, pēc tam atsāk ārstēšanu ar nākamo mazāko devu                                 |
| 2., 3. vai 4. pakāpes ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ar vienlaicīgu 2., 3. vai 4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos (bez holestāzes vai hemolīzes) | Pilnīgi pārtrauc ārstēšanu                                                                                                                   |
| Jebkuras pakāpes ar zālēm saistīta intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts                                                                                              | Pilnīgi pārtrauc ārstēšanu                                                                                                                   |
| 3. pakāpes QTc intervāla pagarināšanās                                                                                                                                  | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz sākotnējam stāvoklim vai līdz QTc ir mazāks par 481 ms, tad atsāk ārstēšanu ar nākamo mazāko devu |
| 4. pakāpes QTc intervāla pagarināšanās                                                                                                                                  | Pilnīgi pārtrauc ārstēšanu                                                                                                                   |

| CTCAE <sup>a</sup> pakāpe                                                                                                                                                                                                                | XALKORI deva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2., 3. pakāpes bradikardija <sup>b</sup><br><br>Simptomātiska, var būt smaga vai medicīniski nozīmīga, indicēta medicīniska iejaukšanās                                                                                                  | Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas līdz pacienta vecumam atbilstošai miera stāvokļa sirdsdarbībai (pamatojoties uz 2,5. procentiles normu atbilstoši vecumam):<br>1 – < 2 gadi: 91 sitieni minūtē vai vairāk<br>2 – 3 gadi: 82 sitieni minūtē vai vairāk<br>4 – 5 gadi: sitieni minūtē vai vairāk<br>6 – 8 gadi: sitieni minūtē vai vairāk<br>> 8 gadi: sitieni minūtē vai vairāk                                                              |
| 4. pakāpes bradikardija <sup>b,c</sup><br><br>Dzīvībai bīstamas sekas, indicēta steidzama iejaukšanās                                                                                                                                    | Pilnīgi pārtrauc ārstēšanu, ja nav noteiktas vienlaicīgi lietotās zāles ar šādu ietekmi.<br><br>Ja noteiktas vienlaicīgi lietotas zāles un to lietošana ir pārtraukta vai deva ir pielāgota, atsāk lietošanu ar otro devas samazināšanas līmeni 5. tabulā <sup>c</sup> pēc uzlabošanās līdz ≤ 1. pakāpei vai sirdsdarbības kritērijiem, kas norādīti simptomātiskas vai smagas, medicīniski nozīmīgas bradikardijas ārstēšanai, bieži kontrolējot |
| 3. pakāpes slikta dūša<br>Nepietiekama uztura uzņemšana vairāk nekā 3 dienas, nepieciešama medicīniska iejaukšanās                                                                                                                       | 3. pakāpe (neraugoties uz maksimālu zāļu terapiju): Pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas, pēc tam atsāk ar nākamo mazāko devas līmeni <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3., 4. pakāpes vemšana<br>Vairāk nekā 6 epizodes 24 stundu laikā ilgāk nekā 3 dienas, nepieciešama medicīniska iejaukšanās, t.i., barošana caur zondi vai hospitalizācija; dzīvībai bīstamas sekas, nepieciešama neatliekama iejaukšanās | 3. vai 4. pakāpe (neraugoties uz maksimālu zāļu terapiju): pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas, pēc tam atsāk ar nākamo mazāko devas līmeni <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3., 4. pakāpes caureja<br>Par 7 vai vairāk vēdera izeju reizēm dienā no sākotnējā stāvokļa, nesaturēšana, indicēta hospitalizācija; dzīvību apdraudošas sekas, indicēta steidzama iejaukšanās                                            | 3. vai 4. pakāpe (neraugoties uz maksimālu zāļu terapiju): pārtrauc ārstēšanu, kamēr atveseļojas, pēc tam atsāk ar nākamo mazāko devas līmeni <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 1. pakāpes (viegli simptomi), 2. pakāpes (vidēji smagi simptomi, kas ietekmē spēju veikt vecumam atbilstošas ikdienas dzīves darbības) redzes traucējumi                                                                                 | 1. un 2. pakāpe: kontrolē simptomus un ziņot par jebkādiem simptomiem acu slimību speciālistam. Apsver devas samazināšanu 2. pakāpes redzes traucējumu gadījumā                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 3., 4. pakāpes redzes traucējumi (redzes zudums, izteikta redzes pasliktināšanās)                                                                                                                                                        | 3. vai 4. pakāpe: pārtrauc uz laiku, kamēr tiek izmeklēta izteikta redzes pasliktināšanās. Pilnīgi pārtrauc ārstēšanu, ja izmeklēšanā netiek atrasti citi cēloņi                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

a. Pakāpe pamatojas uz Nacionālā Vēža institūta (NCI – *National Cancer Institute*) vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 4. versiju.

b. Miera stāvokļa sirdsdarbība mazāka par 2,5. procentili atbilstoši vecuma normai.

c. Recidīva gadījumā pilnībā pārtrauciet ārstēšanu.

d. Pacientiem, kuri nepanes krizotinību pēc divām samazināšanām, pilnīgi pārtrauc lietošanu, ja vien 5. un 6. tabulā nav norādīts citādi.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Krizotinibs tiek plaši metabolizēts aknās. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar krizotinību jāveic piesardzīgi (skatīt 4. un 8. tabulu un 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Devas pielāgošana pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV Ņemot vērā Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute — NCI*) klasifikāciju, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (vai nu ASAT > normas augšējo robežu (NAR) un kopējais bilirubīna līmenis  $\leq$  NAR, vai jebkāds ASAT līmenis un kopējais bilirubīna līmenis > NAR, bet kopējais līmenis  $\leq$  1,5 reizes pārsniedz NAR) krizotiniba sākuma devas pielāgošana nav ieteicama. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT līmenis un kopējais bilirubīna līmenis > 1,5 reizes pārsniedz NAR un  $\leq$  3 reizes pārsniedz NAR) ieteicamā sākuma deva ir 200 mg divas reizes dienā. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT līmenis un kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes pārsniedz NAR) ieteicamā sākuma deva ir 250 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar aknu darbības traucējumiem krizotiniba devas pielāgošana atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai nav pētīta.

Devas pielāgošana pediatriskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA Devas pielāgošana pediatriskajiem pacientiem pamatojas uz klīnisko pētījumu, kas veikts pieaugušajiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (vai nu ASAT > NAR un kopējais bilirubīna līmenis  $\leq$  NAR, vai jebkāds ASAT līmenis un kopējais bilirubīna līmenis > NAR, bet  $\leq 1,5 \times$  NAR) sākuma devas pielāgošana nav ieteicama. Ieteicamā krizotiniba sākuma deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkurš ASAT un kopējā bilirubīna līmenis >  $1,5 \times$  NAR un  $\leq 3 \times$  NAR) ir pirmajā devas samazināšanas līmenī, pamatojoties uz KVL, kā norādīts 5. un 6. tabulā. Ieteicamā krizotiniba sākuma deva pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkurš ASAT un kopējā bilirubīna līmenis >  $3 \times$  NAR) ir otrajā devas samazināšanas līmenī, pamatojoties uz KVL, kā norādīts 5. un 6. tabulā.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV Pacienti ar viegliem (kreatinīna klīrenss  $[KL_{kr}]$  no  $60 \leq$  līdz < 90 ml/min) vai vidēji smagiem ( $KL_{kr}$  no  $30 \leq$  līdz < 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama, jo populācijas farmakokinētikas analīze neuzrādīja klīniski nozīmīgas krizotiniba iedarbības izmaiņas līdzsvara koncentrācijā. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $KL_{kr} < 30$  ml/min) krizotiniba koncentrācija plazmā var būt paaugstināta. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem nav nepieciešama peritoneālā dialīze vai hemodialīze, krizotiniba sākuma deva jāpielāgo līdz 250 mg perorāli vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību, devu var palielināt līdz 200 mg divas reizes dienā ne ātrāk kā pēc 4 ārstēšanas nedēļām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Devas pielāgošana pediatriskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA Devas pielāgošana pediatriskajiem pacientiem pamatojas uz informāciju par pieaugušajiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar viegliem (kreatinīna klīrenss  $[KL_{kr}]$  no  $\geq 60$  līdz < 90 ml/min) vai vidēji smagiem ( $KL_{kr}$  no  $\geq 30$  līdz < 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem, kas aprēķināta, izmantojot Švarca (*Schwartz*) formulu, sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $KL_{kr} < 30$  ml/min), kuriem nav nepieciešama dialīze, ieteicamā krizotiniba sākuma deva ir otrajā devas samazināšanas līmenī, pamatojoties uz KVL, kā norādīts 5. un 6. tabulā. Devu var palielināt līdz devai pirmajā samazināšanas līmenī, pamatojoties uz KVL, kā norādīts 5. un 6. tabulā, un individuālo drošumu un panesību pēc vismaz 4 ārstēšanas nedēļām.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Krizotiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuriem ir ALK pozitīvs vai ROS1 pozitīvs NSŠPV, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Krizotiniba drošums un efektivitāte ir pierādīta pediatriskajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru sistēmisku ALK pozitīvu ALŠL vecumā no 3 līdz < 18 gadiem vai ar nerezecējamu, recidivējošu vai refraktāru ALK pozitīvu IMA vecumā no 2 līdz < 18 gadiem (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Drošuma un efektivitātes dati par krizotiniba terapiju pediatriskajiem pacientiem ar

ALK pozitīvu ALŠL, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai pediatriiskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu IMA, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav pieejami.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

XALKORI var lietot pēc ēdienreizes vai tukšā dūšā. XALKORI granulas nedrīkst uzkaisīt uz ēdiena. Jāatsakās no greipfrūtiem vai greipfrūtu sulas, jo tā var palielināt krizotiniba koncentrāciju plazmā. Nedrīkst lietot asinszāles preparātus, jo tie var pazemināt krizotiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja deva ir izlaista, tā ir jālieto, tiklīdz pacients vai aprūpētājs to atceras, ja vien līdz nākamajai plānotajai devai nav atlikušas mazāk par 6 stundām. Šajā gadījumā pacients nedrīkst lietot izlaisto devu. Pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot 2 devas, lai aizstātu izlaisto devu.

#### *XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas*

XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas jānorij veselas, vēlams, uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst sasmalcināt, izšķīdināt vai atvērt.

#### *XALKORI granulas atveramajās kapsulās*

Granulas atveramajās kapsulās nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai uzkaisīt uz ēdiena. Kapsulas apvalku nedrīkst norīt, bet to uzmanīgi jāatver šādi:

- kapsula jātur tā, lai nodrukātais uzraksts “Pfizer” atrodas augšpusē, un viegli jāuzsit pa kapsulu, lai pārliecinātos, ka visas granulas atrodas kapsulas apakšdaļā;
- viegli jāspiež kapsulas apakšējais gals;
- kapsulas augšdaļa un apakšdaļa jāpagriež pretējos virzienos un jāpavelk katra uz savu pusi, lai atvērtu kapsulu;
- pēc kapsulas(-u) atvēršanas granulas var iedot pacientam divos veidos:
  1. iebērt kapsulas saturu tieši pacienta mutē; VAI
  2. iebērt kapsulas saturu lietotāja nodrošinātā sausā, iekšķīgi lietojamu zāļu dozēšanai paredzētā palīg līdzeklī (piemēram, karotē, zāļu trauciņā). Pēc tam granulas ieber pacienta mutē, izmantojot palīg līdzekli zāļu lietošanai;
- neatkarīgi no izmantotā veida, viegli jāuzsit pa kapsulu, lai nodrošinātu visu granulu uzņemšanu.

Ja visu parakstīto granulu devu, kas atrodas atveramajās kapsulās, nevar izlietot vienā reizē, tad granulas atveramajās kapsulās jādod pa daļām, līdz ir izlietota visa parakstītā deva. Tūlīt pēc katras devas daļas izlietošanas jāiedod padzerties pietiekams ūdens daudzums, lai nodrošinātu visu zāļu norīšanu. Pēc zāļu norīšanas var lietot citus šķidrumus vai ēdienu (izņemot tos, kas norādīti 4.5. apakšpunktā “Zāles, kas var pazemināt krizotiniba koncentrāciju plazmā”).

Lietošanas instrukcijā ir iekļautas detalizētas piktogrammas par to, kā iedot pacientam granulas, kas atrodas atveramajās kapsulās.

#### *Pediatriiskie pacienti ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA*

Lai novērstu sliktu dūšu un vemšanu pediatriiskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA ir ieteicama pretvemšanas līdzekļu lietošana pirms krizotiniba lietošanas uzsākšanas un tā lietošanas laikā. Kuņģa-zarnu trakta toksicitātes ārstēšanai ir ieteicami pretvemšanas un pretcaurejas līdzekļi. Ir ieteicama atbalstoša aprūpe, piemēram, intravenoza vai iekšķīga hidratācija, elektrolītu papildināšana un uztura atbalsts, kā klīniski indicēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret krizotinibu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### ALK un ROS1 statusa novērtējums.

Novērtējot pacienta ALK vai ROS1 statusu, ir svarīgi izvēlēties apstiprinātu un precīzu metodoloģiju, lai novērstu kļūdaini negatīvu vai kļūdaini pozitīvu rezultātu iegūšanu.

##### Hepatotoksicitāte

Klīniskajos pētījumos ziņots par zāļu izraisītas aknu hepatotoksicitātes gadījumiem (tajā skaitā arī ar letālu iznākumu pieaugušajiem pacientiem) pacientiem, kuri ārstēti ar krizotinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkcionālie testi, ieskaitot ALAT, ASAT un kopējā bilirubīna līmeni, pirmajos divos ārstēšanas mēnešos jāpārbauda ik nedēļu, pēc tam vienu reizi mēnesī, kā arī attiecīgu klīnisko indikāciju gadījumos, bet biežāk, ja konstatē aknu rādītāju 2., 3. vai 4. pakāpes paaugstināšanos. Par dozēšanu pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, skatīt 4.2. apakšpunktu.

##### Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar krizotinibu, var rasties smaga, dzīvībai bīstama vai letāla IPS/pneimonīts. Pacienti, kuriem parādās plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu, ir jāuzrauga. Ja rodas aizdomas par IPS/pneimonītu, krizotiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Pacientiem ar IPS līdzīgu simptomātiku jāapsver zāļu radītas IPS/pneimonīta diferenciāldiagnostika, piemēram, pneimonīts, starojuma pneimonīts, paaugstinātas jutības pneimonīts, intersticiāla pneimonija, plaušu fibroze, akūts respirators distresa sindroms (ARDS), alveolīts, plaušu infiltrācija, pneimonija, plaušu tūska, hroniska obstruktīva plaušu slimība, pleiras izsvīdums, aspirācijas pneimonija, bronhīts, obliterējošs bronhiolīts un bronhektāzes. Jāizslēdz citi iespējamie IPS/pneimonīta cēloņi, un, ja pacientam diagnosticēts ar ārstēšanu saistīts IPS/pneimonīts, krizotiniba lietošana jāpārtrauc pilnībā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

##### QT intervāla pagarināšanās

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar krizotinibu (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu), tika novērota QTc intervāla pagarināšanās, kas var izraisīt paaugstinātu ventrikulāras tahiaritmijas (piemēram, *Torsade de pointes*) un pēkšņas nāves risku. Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem ar bradikardiju, kuriem anamnēzē ir nosliece uz QTc intervāla pagarināšanos, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus vai citas zāles, kas pagarina QTc intervālu un pacientiem ar nozīmīgu, jau iepriekš esošu sirds slimību un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, jāizvērtē krizotiniba ieguvuma un potenciālā riska attiecība. Šiem pacientiem krizotinibs jālieto piesardzīgi un ir nepieciešama periodiska elektrokardiogrammas, elektrolītu un nieru darbības kontrole. Lietojot krizotinibu, EKG un elektrolītiem (piemēram, kalcijam, magnijam, kālijam) pirms pirmās devas jābūt pēc iespējas tuvāk normai un ir ieteicams periodiski kontrolēt elektrokardiogrammu (EKG) un elektrolītu līmeni, it īpaši ārstēšanas sākumā, ja ir vemšana, caureja, dehidratācija vai nieru darbības traucējumi. Ja nepieciešams, jākorrigē elektrolītu līmenis. Ja QTc ir 60 msek no sākotnējā līmeņa vai pagarinās vēl vairāk, bet QTc ir < 500 msek vai pagarinās vēl vairāk, krizotiniba terapija jāpārtrauc un nepieciešams konsultēties ar kardiologu. Ja QTc ir 500 msek vai pagarinās vēl vairāk, nekavējoties konsultējieties ar kardiologu. Par lietošanu pacientiem, kuriem pagarinās QTc intervāls, skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu.

##### Bradikardija

Klīniskajos pētījumos 13% pieaugušo pacientu ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV un 17% pediatriko pacientu ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA, kuri tika ārstēti ar krizotinibu, tika ziņots par bradikardiju dažādu iemeslu dēļ. Simptomātiska bradikardija (piemēram, ģībonis, reibonis, hipotensija) var rasties pacientiem, kas saņem krizotinibu. Krizotiniba pilnīga ietekme uz sirdsdarbības frekvences samazināšanos var neattīstīties pat vairākas nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja vien iespējams, izvairieties lietot krizotinibu kombinācijā ar citiem bradikardiju

izraisošiem līdzekļiem (piemēram, bēta blokatoriem, ne-dihidropiridīna kalcija kanālu blokatoriem, piemēram, verapamilu un diltiazemu, klonidīnu, digoksīnu) simptomātiskas bradikardijas paaugstinātā riska dēļ. Regulāri kontrolējiet sirdsdarbību un asinsspiedienu. Asimptomātiskas bradikardijas gadījumos nav nepieciešama devas pielāgošana. Par pacientu, kuriem rodas simptomātiska bradikardija, ārstēšanu skatīt „Devas pielāgošana” un „Nevēlamās blakusparādības” (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

#### Sirds mazspēja

Krizotiniba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā pieaugušajiem pacientiem tika ziņots par smagu, dzīvībai bīstamu vai letālu blakusparādību - sirds mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar iepriekš esošiem sirdsdarbības traucējumiem vai bez tiem, kuri saņem krizotinibu, jānovēro, vai nerodas sirds mazspējas pazīmes vai simptomi (aizdusa, tūska, ātra pieņemšanās svarā, ko izraisījusi šķidruma aizture organismā). Ja tiek novēroti šādi simptomi, jāapsver devas lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai atcelšana.

#### Neitropēnija un leukopēnija

Krizotiniba klīniskajos pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK vai ROS1 pozitīvu NSŠPV, ļoti bieži tika ziņots par 3. vai 4. pakāpes neitropēniju (12%). Krizotiniba klīniskajos pētījumos pediatriiskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA, par 3. vai 4. pakāpes neitropēniju tika ziņots ļoti bieži (68%). Par 3. vai 4. pakāpes leukopēniju tika ziņots bieži (3%) pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV un ļoti bieži (24%) pediatriiskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Krizotiniba klīniskajos pētījumos mazāk nekā 0,5% pieaugušo pacientu ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV radās febrilā neitropēnija. Pediatriiskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA par febrilo neitropēniju tika ziņots bieži vienam pacientam (2,4%). Klīnisko indikāciju gadījumā jānosaka pilna asins aina, ieskaitot leukocītu formulu; analīzes jāatkārto biežāk, ja novēro 3. vai 4. pakāpes patoloģiju vai ja ir drudzis vai infekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Krizotiniba klīniskajos pētījumos ir ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem. Pēc krizotiniba lietošanas pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Krizotinibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta perforācijas risku (piemēram, pacientiem ar divertikulītu anamnēzē vai metastāzēm kuņģa-zarnu traktā, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām zināms, ka tās rada kuņģa-zarnu trakta perforācijas risku).

Krizotiniba lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija. Pacienti jāinformē par pirmajām kuņģa-zarnu trakta perforācijas pazīmēm, un jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu, ja tādas rodas.

#### Ietekme uz nieru darbību

Krizotiniba klīniskajos pētījumos pacientiem tika novērots paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs un samazināts kreatinīna klīrenss. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par nieru mazspēju un akūtu nieru mazspēju pacientiem, kurus ārstēja ar krizotinibu. Pieaugušajiem pacientiem tika novēroti gadījumi ar letālu iznākumu, gadījumi, kad bija nepieciešama hemodialīze, un gadījumi ar 4. pakāpes hiperkaliēmiju. Uzsākot terapiju un krizotiniba terapijas laikā ieteicama pacientu nieru

darbības novērošana, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar riska faktoriem vai nieru darbības traucējumiem anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Ja pacientiem ir smagi nieru darbības traucējumi un nav nepieciešama peritoneālā dialīze vai hemodialīze, krizotiniba deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Ietekme uz redzi

Krizotiniba klīniskajos pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV (N=1722) par 4. pakāpes redzes lauka defektiem ar redzes zudumu tika ziņots 4 (0,2%) pacientiem. Ziņojumā kā iespējamie redzes zuduma iemesli tika minēti redzes nerva atrofija un redzes nerva bojājums.

Krizotiniba klīniskajos pētījumos pediatriskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA redzes traucējumi bija 25 no 41 (61%) pediatriskā pacienta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskajiem pacientiem ar ALŠL vai IMA pirms krizotiniba lietošanas uzsākšanas ir jāveic sākotnējā stāvokļa oftalmoloģiskā izmeklēšana. Turpmākā oftalmoloģiskā izmeklēšana, tai skaitā tīklenes izmeklēšana, ir ieteicama 1 mēnesi pēc krizotiniba lietošanas uzsākšanas un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem un parādīties jauniem redzes traucējumu simptomiem. Veselības aprūpes speciālistiem ir jāinformē pacienti un aprūpētāji par acu toksicitātes simptomiem un iespējamo redzes zudumu. 2. pakāpes redzes traucējumu gadījumā simptomi ir jākontrolē un jāziņo acu slimību speciālistam, apsverot devas samazināšanu. Jebkuru 3. vai 4. pakāpes redzes traucējumu gadījumā krizotiniba lietošana ir jāpārtrauc, kamēr tiek veikts tā izvērtējums, un krizotiniba lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc 3. vai 4. pakāpes smaga redzes zuduma gadījumā, ja netiek identificēts cits cēlonis (skatīt 8. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Jebkuram pacientam, kuram smags redzes zudums rodas pirmo reizi (labākais koriģētais redzes asums vienā vai abās acīs mazāks nekā 6/60 jeb 0,1), krizotiniba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirmreizēja redzes zuduma un citu redzes simptomu gadījumā, kā klīniski nepieciešams, jāveic piemērota oftalmoloģiska izmeklēšana, iekļaujot labākā koriģētā redzes asuma noteikšanu, tīklenes attēlu un redzes lauka novērtēšanu, optiskās koherences tomogrāfiju (*OCT — optical coherence tomography*) un citus izmeklējumus (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Informācija, kas raksturo krizotiniba lietošanas atsākšanas risku pacientiem, kuriem rodas redzes simptomi vai redzes zudums, nav pietiekama. Pieņemot lēmumu par krizotiniba lietošanas atsākšanu, jāņem vērā iespējamais ieguvums pacientam, salīdzinot ar riskiem.

Ja redzes traucējumi saglabājas vai kļūst izteiktāki, ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Fotosensitivitāte

Pacientiem, kuri ārstēti ar Xalkori, novērota fotosensitivitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka izvairīties no ilgstošas saules gaismas iedarbības Xalkori lietošanas laikā un, atrodoties ārpus telpām, veikt piesardzības pasākumus (piemēram, valkājot aizsargājošu apģērbu un/vai lietojot saules aizsargkrēmu).

### Zāļu mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas krizotiniba lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai spēcīgiem un mēreniem CYP3A4 inducētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas krizotiniba lietošanas ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Izvairieties no vienlaicīgas krizotiniba lietošanas ar citiem bradikardiju

izraisošiem līdzekļiem, zālēm, kas pagarina QT intervālu, un/vai antiaritmiskiem līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu „QT intervāla pagarināšanās”, „Bradikardija” un 4.5. apakšpunktu).

#### Zāļu un pārtikas mijiedarbība

Jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas krizotiniba terapijas laikā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

#### Neadenokarcinomas histoloģija (NSŠPV)

Pieejamā informācija par pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV ar neadenokarcinomas histoloģiju (tajā skaitā ar plakanšūnu vēža histoloģiju) ir ierobežota. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas

##### *Nātrijs*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 200 mg vai 250 mg kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### XALKORI granulas atveramajās kapsulās

##### *Uztura saharoze*

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharozes-izomaltāzes nepietiekamību.

#### Pediatriskā populācija

##### *Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte*

Krizotinibs var izraisīt smagas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes pediatriskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA. Pediatriskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA vemšana un caureja radās attiecīgi 95% un 85% pacientu.

Lai novērstu slikto dūšu un vemšanu, ir ieteicama pretvemšanas līdzekļu lietošana pirms krizotiniba lietošanas uzsākšanas un tā lietošanas laikā. Kuņģa un zarnu trakta toksicitātes ārstēšanai ir ieteicami pretvemšanas un pretcaurejas līdzekļi. Ja pediatriskajiem pacientiem rodas 3. pakāpes slikta dūša, kas ilgst 3 dienas, vai 3. vai 4. pakāpes caureja vai vemšana, neraugoties uz maksimālo zāļu terapiju, ir ieteicams pārtraukt krizotiniba lietošanu, līdz caureja vai vemšana ir novērsta, un pēc tam atsākt krizotiniba lietošanu ar nākamo mazāko devas līmeni. Ir ieteicama atbalstoša aprūpe, piemēram, hidratācija, elektrolītu papildināšana un uztura atbalsts, kā klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm ir veikti pieaugušajiem.

#### Farmakokinētiskā mijiedarbība

##### *Zāles, kas var paaugstināt krizotiniba koncentrāciju plazmā*

Ir paredzams, ka krizotiniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem paaugstinās krizotiniba koncentrāciju plazmā. Vienreizējas 150 mg lielas krizotiniba devas lietošana vienlaicīgi ar ketokonazolu (200 mg divas reizes dienā), spēcīgu CYP3A inhibitoru, palielināja krizotiniba sistēmisko iedarbību, izraisot krizotiniba laukuma zem plazmas koncentrācijas un laika līknes laika no nulles līdz bezgalībai ( $AUC_{inf}$ ) attiecības un maksimālās novērotās plazmas koncentrācijas ( $C_{max}$ ) vērtību paaugstināšanos attiecīgi aptuveni 3,2 reizes un 1,4 reizes, salīdzinot ar krizotiniba viena paša lietošanu.

Vienlaicīgi lietojot krizotiniba atkārtotas devas (250 mg vienreiz dienā) ar itrakonazola (spēcīgs CYP3A inhibitors) atkārtotām devām (200 mg vienreiz dienā), krizotiniba līdzsvara stāvokļa  $AUC_{tau}$  un  $C_{max}$  palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,3 reizes, salīdzinot ar krizotiniba viena paša lietošanu.

Šī iemesla dēļ jāizvairās no krizotiniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (tostarp, bet ne tikai, ar atazanavīru, ritonavīru, kobicistatu, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu un eritromicīnu). Vienlaicīga lietošana ir pieļaujama tikai tad, ja potenciālais ieguvums pacientam atsver iespējamo risku. Šādā gadījumā pacienti ir stingri jānovēro, vai nerodas ar krizotiniba lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fizioloģiski pamatotas farmakokinētiskās (*Physiologically-based pharmacokinetic*- PBPK) simulācijas paredzēja krizotiniba līdzsvara koncentrācijas  $AUC$  palielināšanos par 17% pēc ārstēšanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, diltiazemu vai verapamilu. Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, lietojot krizotinibu vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem.

Jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tā var paaugstināt krizotiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Zāles, kas var pazemināt krizotiniba koncentrāciju plazmā*

Atkārtotas krizotiniba devas (250 mg divas reizes dienā) lietošana vienlaicīgi ar atkārtotām rifampicīna devām (600 mg vienu reizi dienā), kas ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs, samazināja krizotiniba  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$  līdzsvara stāvoklī attiecīgi par 84% un 79%, salīdzinot ar krizotiniba viena paša lietošanu. Jāizvairās no krizotiniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inducētājiem, tajā skaitā, bet neaprobežojoties ar karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu, kā arī asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgu inducētāju, tajā skaitā efavirenza, iedarbība nav skaidri noteikta, tādēļ jāizvairās no to lietošanas kombinācijā ar krizotinibu (skatīt 4.4. apakšpunktu)

#### *Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH līmeni*

Krizotiniba šķīdība ūdenī ir atkarīga no pH līmeņa – zema pH līmeņa (skāba vide) gadījumā šķīdība ir labāka.

#### **XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas**

Vienreizējas krizotiniba 250 mg kapsulu devas lietošana pēc 5 dienas ilgas ārstēšanas ar esomeprazolu 40 mg vienu reizi dienā izraisīja krizotiniba kopējās iedarbības ( $AUC_{inf}$ ) samazināšanos par aptuveni 10%, bet izraisīja maksimālās iedarbības ( $C_{max}$ ) izmaiņas. Kopējās iedarbības izmaiņu apmērs netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

#### **XALKORI granulas atveramajās kapsulās**

Vienreizējas krizotiniba 250 mg iekšķīgi lietojamu granulu devas, kas atrodas atveramajās kapsulās, lietošana pēc 5 dienas ilgas ārstēšanas ar esomeprazolu 40 mg vienu reizi dienā izraisīja krizotiniba kopējās iedarbības ( $AUC_{inf}$ ) samazināšanos par aptuveni 19% un maksimālās iedarbības ( $C_{max}$ ) samazināšanos par 23%. Kopējās iedarbības izmaiņu apmērs netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Lietojo krizotinibu vienlaicīgi ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH līmeni (piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H<sub>2</sub> blokatori vai antacīdi), sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Zāles, kuru koncentrāciju plazmā krizotinibs var mainīt*

Pēc 28 dienu ilgas 250 mg krizotiniba devas lietošanas divas reizes dienā vēža pacientiem perorālā midazolāma  $AUC_{inf}$  bija 3,7 reizes lielāks nekā tad, ja midazolāms tika lietots viens pats, kas liecina, ka krizotinibs ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors. Šī iemesla dēļ jāizvairās no krizotiniba vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, alfentanilu, cisapīdu, ciklosporīnu, melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumiem, fentanilu, pimoīdu, hinidīnu,

sirolimu un takrolimu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nepieciešams lietot šo kombināciju, tad nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana.

*In vitro* pētījumi liecina, ka krizotinibs ir CYP2B6 inhibitors. Tāpēc krizotinibs, iespējams, var paaugstināt vienlaicīgi lietoto CYP2B6 metabolizēto zāļu (piemēram, bupropiona vai efavirenza) koncentrāciju plazmā.

*In vitro* pētījumi ar cilvēka hepatocītiem liecina, ka krizotinibs var inducēt enzīmus, kurus regulē pregnāna X receptors (PXR) un konstitutīvais androstāna receptors (CAR) (piemēram, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Tomēr, lietojot krizotinibu vienlaicīgi ar CYP3A4 midazolāma substrātu, netika novērota indukcija *in vivo*. Lietojot krizotinibu kombinācijā ar zālēm, kuras galvenokārt metabolizē šie enzīmi, ir jāievēro piesardzība. Jāņem vērā, ka krizotinibs var samazināt vienlaicīgi lietoto perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti.

*In vitro* pētījumi liecina, ka krizotinibs ir vājš uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT)1A1 un UGT2B7 inhibitors. Tādēļ krizotinibs varētu palielināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras galvenokārt metabolizē UGT1A1 (piemēram, reltegravīrs, irinotekāns) vai UGT2B7 (morfīns, naloksons).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījuma datiem, paredzams, ka krizotinibs inhibēs zarnu P-gp. Tādēļ krizotiniba lietošana kopā ar zālēm, kuras ir P-gp substrāti (piemēram, digoksīns, dabigatrāns, kolhicīns, pravastatīns), var pastiprināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības. Ja krizotinibu lieto vienlaicīgi ar šīm zālēm, ieteicama rūpīga klīniskā novērošana.

Krizotinibs ir OCT1 un OCT2 inhibitors *in vitro*. Tāpēc krizotinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir OCT1 vai OCT2 substrāti (piemēram, metformīns, prokaīnamīds), koncentrāciju plazmā.

#### Farmakodinamiskā mijiedarbība

Klīniskajos pētījumos krizotiniba lietošanas laikā novērota QT intervāla pagarināšanās. Šī iemesla dēļ rūpīgi jāapsver krizotiniba vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, vai zālēm, kas spēj inducēt *Torsades de pointes* (piemēram, IA klases [hinidīns, dizopiramīds] vai III klases antiaritmiskie līdzekļi [piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds], metadons, cisaprīds, moksifloksacīns, antipsihotiskie līdzekļi u.c.). Kombinējot šādas zāles, jākontrolē QT intervāls (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ziņots par bradikardijas gadījumiem. Tādēļ pārmērīgas bradikardijas riska dēļ krizotinibs jālieto piesardzīgi, ja to kombinē ar citiem bradikardiju izraisošiem līdzekļiem (piemēram, tādiem nedihidropiridīna kalcija kanālu blokatoriem kā verapamils un diltiazems, bēta adrenoblokatoriem, klonidīnu, guanfacīnu, digoksīnu, mefloksīnu, antiholīnesterāzēm, pilokarpīnu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā XALKORI lietošanas laikā jāiesaka izvairīties no grūtniecības.

### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ārstēšanās laikā un vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Grūtniecība

XALKORI lietošana grūtniecības laikā var kaitēt auglim. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datu par XALKORI lietošanu grūtniecēm nav. Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana. Grūtnieces vai sievietes, kurām iestājas grūtniecība krizotiniba lietošanas laikā, vai ārstētie vīrieši, kuru partneres ir grūtnieces, jāinformē par iespējamo risku auglim.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai krizotinibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar potenciālo risku bērnam jāiesaka mātei XALKORI lietošanas laikā nebarot bērnu ar krūti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskajiem drošības novērojumiem, ārstēšanās ar XALKORI var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kā vīriešiem, tā sievietēm pirms ārstēšanās jākonsultējas par fertilitātes saglabāšanas iespējām.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

XALKORI maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība, jo XALKORI lietošanas laikā pacientam var rasties simptomātiska bradikardija (piemēram, ģībonis, reibonis, hipotensija), redzes traucējumi vai nespēks (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠLV

Tālāk minētie dati atspoguļo XALKORI iedarbību 1669 pacientiem ar ALK pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri piedalījās 2 randomizētos 3. fāzes pētījumos (pētījumi 1007 un 1014) un 2 vienas grupas klīniskajos pētījumos (pētījumi 1001 un 1005), un 53 pacientiem ar ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri piedalījās vienas grupas pētījumā 1001, kopumā 1722 pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šie pacienti saņēma sākuma devu 250 mg divas reizes dienā ilgstošai lietošanai. Pētījumā 1014 mediānais terapijas ilgums pacientiem krizotiniba grupā bija 47 nedēļas (n = 171); pacientiem, kuri no ķīmijterapijas grupas pārgāja uz krizotiniba grupu (n = 109), mediānais terapijas ilgums bija 23 nedēļas. Pētījumā 1007 mediānais terapijas ilgums pacientiem krizotiniba grupā bija 48 nedēļas (n = 172). Pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV pētījumos 1001 (n = 154) un 1005 (n = 1063) mediānais terapijas ilgums bija attiecīgi 57 un 45 nedēļas. Pacientiem ar ROS1 pozitīvu NSŠPV pētījumā 1001 (n = 53) mediānais terapijas ilgums bija 101 nedēļa.

Visnopietnākā nevēlamā blakusparādība 1722 pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV bija hepatotoksicitāte, IPS/pneimonīts, neitropēnija un QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 25\%$ ) pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV bija redzes traucējumi, slikta dūša, caureja, vemšana, tūska, aizcietējumi, paaugstināts transamināžu līmenis, nogurums, samazināta ēstgriba, reibonis un neiropātija.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 3\%$ , sastopamības biežums jebkura cēloņa dēļ), kas saistītas ar nepieciešamību pārtraukt lietošanu, bija neitropēnija (11%), paaugstināts transamināžu līmenis (7%), vemšana (5%) un slikta dūša (4%). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 3\%$ , sastopamības biežums jebkura cēloņa dēļ), kas saistītas ar nepieciešamību samazināt devu, bija paaugstināts transamināžu līmenis (4%) un neitropēnija (3%). Jebkura cēloņa dēļ izraisītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar nepieciešamību pārtraukt terapiju pilnībā, tika novērotas 302 (18%) pacientiem; no tām visbiežāk ( $\geq 1\%$ ) novērota intersticiāla plaušu slimība (1%) un paaugstināts transamināžu līmenis (1%).

## Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

9. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 1722 pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri saņēma krizotinibu 2 randomizētu 3. fāzes pētījumu (1007 un 1014) ietvaros un 2 vienas grupas klīnisko pētījumu ietvaros (1001 un 1005) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

9. tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**9. tabula. Krizotiniba klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar NSŠPV (n = 1722)**

| Orgānu sistēmu klasifikācija                                           | Ļoti bieži                                                                                                   | Bieži                                                                                      | Retāk                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                        | Neitropēnija <sup>a</sup> (22%)<br>Anēmija <sup>b</sup> (15%)<br>Leikopēnija <sup>c</sup> (15%)              |                                                                                            |                                                         |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                | Samazināta ēstgriba (30%)                                                                                    | Hipofosfatēmija (6%)                                                                       |                                                         |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Neiropātija <sup>d</sup> (25%)<br>Garšas sajūtas traucējumi (21%)                                            |                                                                                            |                                                         |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    | Redzes traucējumi <sup>e</sup> (63%)                                                                         |                                                                                            |                                                         |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      | Reibonis <sup>f</sup> (26%)<br>Bradikardija <sup>g</sup> (13%)                                               | Sirds mazspēja <sup>h</sup> (1%)<br>Pagarināts QT elektrokardiogrammā (4%)<br>Sinkope (3%) |                                                         |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                                                                                              | Intersticiāla plaušu slimība <sup>i</sup> (3%)                                             |                                                         |
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>                                | Vemšana (51%)<br>Caureja (54%)<br>Slikta dūša (57%)<br>Aizcietējumi (43%)<br>Sāpes vēderā <sup>j</sup> (21%) | Ezofagīts <sup>k</sup> (2%)<br>Dispepsija (8%)                                             | Kuņģa-zarnu trakta perforācija <sup>l</sup> ( $< 1\%$ ) |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>                       | Paaugstināts transamināžu līmenis <sup>m</sup> (32%)                                                         | Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis (7%)                                             | Aknu mazspēja ( $< 1\%$ )                               |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   | Izsitumi (13%)                                                                                               |                                                                                            | Fotosensitivitāte ( $< 1\%$ )                           |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                        | Ļoti bieži                                 | Bieži                                                                                     | Retāk                                                    |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi            |                                            | Nieru cista <sup>n</sup> (3%)<br>Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs <sup>o</sup> (8%) | Akūta nieru mazspēja (< 1%)<br>Nieru mazspēja (< 1%)     |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā | Tūska <sup>p</sup> (47%)<br>Nogurums (30%) |                                                                                           |                                                          |
| Izmeklējumi                                         |                                            | Pazemināts testosterona līmenis asinīs <sup>q</sup> (2%)                                  | Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis asinīs (< 1%)* |

Notikumu termini, kas apzīmē to pašu medicīnisko jēdzienu vai stāvokli, ir sagrupēti kopā un 9. tabulā ziņoti kā viena zāļu nevēlama blakusparādība. Termini, par kuriem ziņots pētījumā līdz datu ievākšanas beigu datumam un attiecas uz atbilstošo zāļu nevēlamo blakusparādību, ir norādīti iekavās, kā uzskaitīts zemāk.

\* Kreatīnifosfokināzes noteikšana nebija standarta laboratoriskā pārbaude klīniskajos pētījumos.

<sup>a</sup> Neitropēnija (febrila neitropēnija, neitropēnija, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās).

<sup>b</sup> Anēmija (anēmija, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, hipohroma anēmija).

<sup>c</sup> Leikopēnija (leikopēnija, balto asins šūnu skaita samazināšanās).

<sup>d</sup> Neiropātija (dedzinoša sajūta, disestēzija, tirpšana, gaitas traucējumi, hiperestēzija, hipoestēzija, hipotonija, motorā disfunkcija, muskuļu atrofija, muskuļu vājums, neiralģija, neirīts, perifēra neiropātija, neitrotoksicitāte, parestēzija, perifēriska motora neiropātija, perifēriska sensomatora neiropātija, perifēriska sensora neiropātija, mazā lielakaula nerva paralīze, polineiropātija, jušanas traucējumi, dedzinoša sajūta uz ādas).

<sup>e</sup> Redzes traucējumi (diplopija, gaismas oreolu veidošanās ap objektiem (halo redze), fotofobija, fotopsija, neskaidra redze, redzes asuma samazināšanās, redzes spilgtuma izmaiņas, redzes pasliktināšanās, palinopsija, stiklveida ķermeņa apduļķojumi).

<sup>f</sup> Reibonis (līdzsvara traucējumi, reibonis, posturāls reibonis, presinkope).

<sup>g</sup> Bradikardija (bradikardija, palēnināta sirdsdarbība, sinusa bradikardija).

<sup>h</sup> Sirds mazspēja (sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja, samazināta izviedes frakcija, kreisā kambara mazspēja, plaušu tūska). Klīniskajos pētījumos (n = 1722) 19 (1,1%) pacientiem, kuri saņēma krizotinibu terapiju, radās dažādas smaguma pakāpes sirds mazspēja, 8 (0,5%) pacientiem bija 3. vai 4. pakāpes sirds mazspēja un 3 (0,2%) pacientiem bija letāls iznākums.

<sup>i</sup> Intersticiāla plaušu slimība (akūts respiratorā distresa sindroms, alveolīts, intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts).

<sup>j</sup> Sāpes vēderā (diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera jutīgums).

<sup>k</sup> Ezofagīts (ezofagīts, barības vada čūla)

<sup>l</sup> Kuņģa-zarnu trakta perforācija (kuņģa-zarnu trakta perforācija, zarnu perforācija, resnās zarnas perforācija).

<sup>m</sup> Paaugstināts transamināžu līmenis (alanīna aminotransferāzes, aspartāta aminotransferāzes, gamma glutamīltransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, aknu darbības traucējumi, patoloģiski izmainīti aknu funkcionālie testi, transamināžu līmeņa paaugstināšanās).

<sup>n</sup> Nieru cista (nieru abscess, nieru cista, nieru cistas asiņošana, nieru cistas infekcija).

<sup>o</sup> Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts nieru kreatinīna klīrenss).

<sup>p</sup> Tūska (sejas tūska, ģeneralizēta tūska, lokāls pietūkums, lokalizēta tūska, tūska, perifēra tūska, periorbitāla tūska).

<sup>q</sup> Pazemināts testosterona līmenis asinīs (pazemināts testosterona līmenis asinīs, hipogonādisms, sekundārs hipogonādisms).

### Drošuma profila kopsavilkums pediatriiskajiem pacientiem

Drošuma populācijas analīze 110 pediatriiskajiem pacientiem ar visiem audzēju veidiem (vecumā no 1 līdz < 18 gadiem), kurā iekļāva 41 pacientu ar recidivējošu vai refraktāru sistēmisku ALK pozitīvu ALŠL vai ar nerecežējamu, recidivējošu vai refraktāru ALK pozitīvu IMA, pamatojas uz pacientiem, kuri saņēma krizotinibu divos vienas grupas pētījumos – pētījumā 0912 (n = 36) un pētījumā 1013 (n = 5). Pētījumā 0912 pacienti saņēma krizotinibu sākuma devā 100 mg/m<sup>2</sup>, 130 mg/m<sup>2</sup>, 165 mg/m<sup>2</sup>, 215 mg/m<sup>2</sup>, 280 mg/m<sup>2</sup> vai 365 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā. Pētījumā 1013 krizotinibu lietoja sākuma devā 250 mg divas reizes dienā. Pavisam bija 25 pediatriiskie pacienti ar ALK pozitīvu ALŠL vecumā

no 3 līdz < 18 gadiem un 16 pediatrikskie pacienti ar ALK pozitīvu AMA vecumā no 2 līdz < 18 gadiem. Pieredze par krizotiniba lietošanu pediatrikskajiem pacientiem dažādās apakšgrupās (vecums, dzimums un rase) ir ierobežota un neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus. Drošuma profili dažādām vecuma, dzimuma un rases apakšgrupām bija līdzīgi, lai gan bija nelielas atšķirības nevēlamā blakusparādību biežumā katrā apakšgrupā. Visbiežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 80\%$ ) visās apakšgrupās (dzimums, vecums un rase) bija paaugstināts transamināžu līmenis, vemšana, neitropēnija, slikta dūša, caureja un leukopēnija. Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība (90%) bija neitropēnija.

Pediatrikskajiem pacientiem ar visu veidu audzējiem ārstēšanas laika mediāna bija 2,8 mēneši. Nevēlamu blakusparādību dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 11 (10%) pacientu. Devu īslaicīgi pārtrauca un devu samazināja attiecīgi 47 (43%) un 15 (14%) pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $> 60\%$ ) bija paaugstināts transamināžu līmenis, vemšana, neitropēnija, slikta dūša, caureja un leukopēnija. Visbiežākā 3. vai 4. pakāpes nevēlamā blakusparādība ( $\geq 40\%$ ) bija neitropēnija.

Pediatriksko pacientu ar ALK pozitīvu ALŠL ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,1 mēnesis. Nevēlamu blakusparādību dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 1 pacients (4%). Sekojošā hematopoētisko cilmes šūnu transplantāta (HCST) dēļ krizotiniba ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 11 no 25 (44%) pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL. Devu īslaicīgi pārtrauca un devu samazināja attiecīgi 17 (68%) un 4 (16%) pacienti. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 80\%$ ) bija caureja, vemšana, paaugstināts transamināžu līmenis, neitropēnija, leukopēnija un slikta dūša. Visbiežākās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības ( $\geq 40\%$ ) bija neitropēnija, leukopēnija un limfopēnija.

Pediatriksko pacientu ar ALK pozitīvu IMA ārstēšanas ilguma mediāna bija 21,8 mēneši. Nevēlamu blakusparādību dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 4 (25%) pacienti. Devu īslaicīgi pārtrauca un devu samazināja attiecīgi 12 (75%) un 4 (25%) pacienti. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 80\%$ ) bija neitropēnija, slikta dūša un vemšana. Visbiežākās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības ( $\geq 40\%$ ) bija neitropēnija.

Krizotiniba drošuma profils pediatrikskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA kopumā bija atbilstošs tam, ko iepriekš noteica pieaugušajiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV ar dažām izmaiņām blakusparādību biežumā. 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības neitropēnija, leukopēnija un caureja tika ziņotas ar lielāku biežumu (atšķirība  $\geq 10\%$ ) pediatrikskajiem pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA nekā pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV. Vecums, blakusslimības un pamatā esošie veselības stāvokļi šajās divās populācijās ir atšķirīgi, kas var izskaidrot biežuma atšķirības.

Nevēlamās blakusparādības visu audzēju veidu pediatrikskajiem pacientiem ir uzskatītas 10. tabulā pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**10. tabula. Pediatrikskiem pacientiem ziņotās nevēlamās blakusparādības (N = 110)**

| Orgānu sistēmu klasifikācija             | Visi audzēju veidi<br>(N = 110)                                                                                                        |       |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                          | Ļoti bieži                                                                                                                             | Bieži |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Neitropēnija <sup>a</sup> (71%)<br>Leikopēnija <sup>b</sup> (63%)<br>Anēmija <sup>c</sup> (52%)<br>Trombocitopēnija <sup>d</sup> (21%) |       |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi         | Hipofosfatēmija (30%)<br>Samazināta ēstgriba (39%)                                                                                     |       |

|                                                                        | <b>Visi audzēju veidi</b><br>(N = 110)                                                                                           |                                        |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>                                    | <b>Ļoti bieži</b>                                                                                                                | <b>Bieži</b>                           |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Neiropātija <sup>c</sup> (26%)<br>Disgeizija (10%)                                                                               |                                        |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    | Redzes traucējumi <sup>f</sup> (44%)                                                                                             |                                        |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      | Bradikardija <sup>g</sup> (14%)<br>Reibonis (16%)                                                                                | Pagarināts QT elektrokardiogrammā (4%) |
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>                                | Vemšana (77%)<br>Caureja (69%)<br>Slikta dūša (71%)<br>Aizcietējums (31%)<br>Dispepsija (10%)<br>Sāpes vēderā <sup>h</sup> (43%) | Ezofagīts (4%)                         |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>                       | Paaugstināts transamināžu līmenis <sup>i</sup> (87%)<br>Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (19%)                   |                                        |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                                                                                                                                  | Izsitumi (3%)                          |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                        | Paaugstināts kreatinīna līmenis (45%)                                                                                            |                                        |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā izmeklējumi</b> | Tūska <sup>j</sup> (20%)<br>Nogurums (46%)                                                                                       |                                        |

Datu apkopošanas datums: 2019. gada 3. septembris.

Notikumu termiņi, kas apzīmē to pašu medicīnisko jēdzienu vai stāvokli, ir sagrupēti kopā un 10. tabulā ziņoti kā viena zāļu nevēlamā blakusparādība. Termiņi, par kuriem ziņots pētījumā līdz datu apkopošanas datumam un attiecas uz atbilstošo zāļu nevēlamo blakusparādību, ir norādīti iekavās, kā uzskaitīts zemāk.

- Neitropēnija (febrila neitropēnija, neitropēnija, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās).
- Leikopēnija (leikopēnija, samazināts leukocītu skaits).
- Anēmija (anēmija, makrocītiska anēmija, megaloblastiska anēmija, hemoglobīns, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, hiperhroma anēmija, hipohroma anēmija, hipolastiska anēmija, mikrocitiska anēmija, normocītiska anēmija).
- Trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits, trombocitopēnija).
- Neiropātija (dedzinoša sajūta, gaitas traucējumi, muskuļu vājums, parestēzija, perifēriska motoriska neiropātija, perifēriska sensoriska neiropātija).
- Redzes traucējumi (fotofobija, fotopsija, neskaidra redze, samazināts redzes asums, redzes traucējumi, apdulķojumi stikla ķermenī).
- Bradikardija (bradikardija, sinusa bradikardija).
- Sāpes vēderā (diskomforts vēderā, vēdera sāpes, sāpes vēdera apakšējā daļā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera jutīgums).
- Paaugstināts transamināžu līmenis (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis).
- Tūska (sejas tūska, lokalizēta tūska, perifēriska tūska, periorbitāla tūska).

Lai gan ne visas nevēlamās blakusparādības, kas tikai noteiktas pieaugušo populācijā, tika novērotas pediatriko pacientu klīniskajos pētījumos, ir jāņem vērā, ka pediatrikajiem pacientiem var būt tās pašas nevēlamās blakusparādības, kādas bija pieaugušajiem. Brīdinājumi un piesardzības pasākumi, kas attiecas uz pieaugušajiem pacientiem, ir jāņem vērā arī pediatrikajiem pacientiem.

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Hepatotoksicitāte*

Pacienti jākontrolē, vai nerodas hepatotoksicitāte, un jāārstē atbilstoši ieteikumiem 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

#### Pieaugušie pacienti ar NSŠPV

Zāļu izraisīta aknu hepatotoksicitāte ar letālu iznākumu radās mazāk nekā 0,1% no

1722 pieaugušajiem pacientiem ar NSŠPV, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar krizotinibu. ALAT un/vai ASAT paaugstināšanās ( $\geq 3$  reizes virs NAR) vienlaicīgi ar kopējā bilirubīna paaugstināšanos  $\geq 2$  reizes virs NAR, būtiski nepaaugstinoties ( $\leq 2$  reizes pārsniegta NAR) sārmainās fosfatāzes līmenim, novērota mazāk nekā 1% pacientu, kuri saņēma krizotinibu.

ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās līdz 3. vai 4. pakāpei novērota attiecīgi 187 (11%) un 95 (6%) pieaugušajiem pacientiem. Septiņpadsmit (1%) pacientiem bija nepieciešama pilnīga terapijas pārtraukšana saistībā ar paaugstinātu transamināžu līmeni, kas liecina par to, ka šie notikumi kopumā ir kontrolējami, ievērojot 4. tabulā norādīto devas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Randomizētā 3. fāzes pētījumā 1014 ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās līdz 3. vai 4. pakāpei tika novērota attiecīgi 15% un 8% pacientu, kuri saņēma krizotinibu, salīdzinot ar 2% un 1% pacientu, kuri saņēma ķīmijterapiju. Randomizētā 3. fāzes pētījumā 1007 ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās līdz 3. vai 4. pakāpei tika novērota attiecīgi 18% un 9% pacientu, kuri saņēma krizotinibu, salīdzinot ar 5% un  $< 1\%$  pacientu, kuri saņēma ķīmijterapiju.

Transamināžu līmenis parasti paaugstinājās ārstēšanās pirmajos 2 mēnešos. Krizotiniba pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV mediānais laiks līdz 1. vai 2. pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 23 dienas. Laika mediāna līdz 3. vai 4. pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 43 dienas.

Parasti 3. un 4. pakāpes transamināžu paaugstināšanās bija atgriezeniska pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Krizotiniba pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV ( $n = 1722$ ) transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ devu samazināja 76 (4%) pacientiem. Septiņpadsmit (1%) pacientiem bija nepieciešama pilnīga terapijas pārtraukšana.

#### Pediatriskie pacienti

Klīniskajos pētījumos 110 pediatriskajiem pacientiem ar dažāda veida audzējiem, kuri tika ārstēti ar krizotinibu, 70% un 75% bija attiecīgi ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās, un 3. un 4. pakāpes paaugstināšanās bija attiecīgi 7% un 6% pacientu.

#### Ietekme uz kuņģa un zarnu traktu

Atbalstošai aprūpei ir jāietver pretvemšanas zāļu lietošana. Par papildu atbalstošo aprūpi pediatriskajiem pacientiem skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### Pieaugušie pacienti ar NSŠPV

Slikta dūša (57%), caureja (54%), vemšana (51%) un aizcietējumi (43%) bija visbiežāk ziņotās jebkura cēloņa izraisītas kuņģa un zarnu trakta blakusparādības pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV. Vairumā gadījumu tie bija viegli vai vidēji smagi. Mediānais laiks, līdz parādījās slikta dūša un vemšanas simptomi, bija 3 dienas, un to biežums samazinājās 3 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas. Mediānais laiks, līdz parādījās caureja un aizcietējums, bija attiecīgi 13 un 17 dienas. Caurejas un aizcietējuma balstterapijā jāiekļauj attiecīgi standarta pretcaurejas vai caurejas zāļu lietošana.

Krizotiniba klīniskajos pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar NSŠPV ir ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem. Pēc krizotiniba lietošanas pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediatriskie pacienti

Klīniskajos pētījumos 110 pediatriskajiem pacientiem ar dažādu audzēju veidiem, kuri tika ārstēti ar krizotinibu, visbiežāk ziņotās visu cēloņu kuņģa-zarnu trakta blakusparādības bija vemšana (77%), caureja (69%), slikta dūša (71%), sāpes vēderā (43%) un aizcietējums (31%). Pacientiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA, kuri tika ārstēti ar krizotinibu, visbiežāk ziņotās visu cēloņu kuņģa-zarnu trakta blakusparādības bija vemšana (95%), caureja (85%), slikta dūša (83%), vēdera sāpes (54%) un

aizcietējums (34%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Krizotinibs var izraisīt smagu kuņģa-zarnu toksicitāti pediatriiskajiem pacientiem ar ALŠL vai IMA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *QT intervāla pagarināšanās*

Pagarināts QT intervāls var izraisīt aritmijas, turklāt tas ir pēkšņas nāves riska faktors. Pagarināts QT intervāls klīniski var izpausties kā bradikardija, reibonis un ģībonis. Izmaiņas elektrolītos, dehidratācija un bradikardija var paaugstināt ar pagarinātu QTc saistīto risku un tādēļ pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta toksicitāti ir ieteicama periodiska EKG un elektrolītu līmeņa kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pieaugušie pacienti ar NSŠPV*

Pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV QTcF (koriģēts QT pēc *Fridericia* metodes)  $\geq 500$  ms tika novērots 34 (2,1%) no 1619 pacientiem ar vismaz 1 EKG novērtējumu pēc sākotnējā stāvokļa, un maksimālais pieaugums no sākotnējā QTcF  $\geq 60$  ms tika novērots 79 (5,0%) no 1585 pacientiem ar sākotnējo EKG novērtējumu un vismaz 1 novērtējumu pēc sākotnējā stāvokļa. Par jebkāda cēloņa izraisītu 3. vai 4. pakāpes pagarinātu QT intervālu elektrokardiogrammā ziņoja 27 (1,6%) no 1722 pacientiem (skatīt 4.2., 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Vienas grupas pieaugušo pacientu EKG apakšpētījumā (skatīt 5.2. apakšpunktu), kurā tika izmantoti maskēti manuālie EKG mērījumi, 11 (21 %) pacientiem bija QTcF vērtības palielināšanās no  $\geq 30$  līdz  $< 60$  ms, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un 1 (2 %) pacientam bija QTcF vērtības palielināšanās  $\geq 60$  ms, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Maksimālais QTcF  $\geq 480$  ms nebija nevienam pacientam. Centrālās tendences analīze liecināja, ka lielākās vidējās QTcF izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija 12,3 ms (95% TI 5,1-19,5 ms, vidējā vērtība pēc mazāko kvadrātu metodes [LS – *least square*] varianču (dispersijas) analīzē [ANOVA]), un tās novērotas 6 stundas pēc devas 2. cikla 1. dienā. QTcF izmaiņu no sākotnējā stāvokļa vidējo vērtību pēc mazāko kvadrātu metodes 90% ticamības intervālu visas augšējās robežas visos 2. cikla 1. dienas laika punktos bija  $< 20$  ms.

#### *Pediatriiskie pacienti*

Krizotiniba klīniskajos pētījumos 110 pediatriiskajiem pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā tika ziņots 4% pacientu.

#### *Bradikardija*

Rūpīgi jāizvērtē vienlaicīgi lietotās zāles, kas rada bradikardiju. Pacienti, kuriem rodas simptomātiska bradikardija, jāārstē saskaņā ar ieteikumiem sadaļā „Devas pielāgošana” un „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### *Pieaugušie pacienti ar NSŠPV*

Krizotiniba pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV visu cēloņu bradikardiju novēroja 219 (13%) no 1722 pacientiem, kuri ārstēti ar krizotinibu. Lielākā daļa notikumu bija viegli. Pavisam 259 (16%) no 1666 pacientiem ar vismaz 1 dzīvībai svarīgo rādītāju mērījumu pēc sākotnējā stāvokļa bija pulsa ātrums  $< 50$  sitieni minūtē.

#### *Pediatriiskie pacienti*

Krizotiniba klīniskajos pētījumos 110 pediatriiskajiem pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem par visu cēloņu bradikardiju ziņoja 14% pacientu, tai skaitā par 3. pakāpes bradikardiju 1% pacientu.

#### *Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts*

Pacienti ar plaušu simptomiem, kas var liecināt par IPS/pneimonītu, ir jākontrolē. Jāizslēdz citi iespējamie IPS/pneimonīta cēloņi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Pieaugušie ar NSŠPV*

Pacientiem, kuri ārstēti ar krizotinibu, var rasties smaga, dzīvībai bīstama vai letāla IPS/pneimonīts. Pētījumos pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir ALK pozitīvs vai ROS1 pozitīvs NSŠPV (n = 1722), jebkuras pakāpes un izcelsmes IPS bija 50 (3%) pacientiem, kuri ārstēti ar krizotinibu, tostarp 18 (1%) pacientiem bija 3. vai 4. pakāpes IPS un 8 ( $< 1\%$ ) pacientiem - letāls iznākums. Atbilstoši

neatkarīgās revīzijas komitejas (NRK) novērtējumam, kas tika veikts pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV (n = 1669), 20 (1,2%) pacientiem bija IPS/pneimonīts, tajā skaitā bija 10 (<1%) pacienti ar letālu iznākumu. Šie gadījumi parasti notika 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas.

#### Pediatriskie pacienti

Krizotiniba klīniskajos pētījumos pediatriskajiem pacientiem ar dažāda veida audzējiem par IPS/pneimonītu tika ziņots 1 (1%) pacientam, un tas bija 1. pakāpes pneimonīts.

#### *Ietekme uz redzi*

Ja redzes traucējumi saglabājas vai pasliktinās, ir ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana.

Pediatriskajiem pacientiem ir jāveic sākotnējā stāvokļa un novērošanas izmeklēšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Pieaugušie pacienti ar NSŠPV

Krizotiniba klīniskajos pētījumos par 4. pakāpes redzes lauka defektiem ar redzes zudumu ziņoja 4 (0,2%) pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV (n = 1722). Ziņojumā kā iespējamie redzes zuduma iemesli tika minēti redzes nerva atrofija un redzes nerva bojājumi.

Jebkāda cēloņa izraisīti redzes bojājumi, visbiežāk — redzes traucējumi, fotopsijas, redzes miglošanās un stiklveida ķermeņa apduļķojumi, tika novēroti 1084 (63%) no 1722 pieaugušajiem pacientiem, kuri ārstēti ar krizotinibu. No 1084 pacientiem, kuriem bija redzes traucējumi, 95% pacientu šīs blakusparādības bija vieglas pakāpes. Septiņiem (0,4%) pacientiem uz laiku tika pārtraukta terapija, un diviem (0,1%) pacientiem redzes traucējumu dēļ tika samazināta deva. Nevienam no 1722 ar krizotinibu ārstētiem pacientiem nebija nepieciešama pilnīga terapijas pārtraukšana redzes traucējumu dēļ.

Pamatojoties uz Redzes simptomu novērtējuma anketu (*Visual Symptom Assessment Questionnaire*, VSAQ-ALK), pieaugušie pacienti, kuri pētījumos 1007 un 1014 ārstēti ar krizotinibu, ziņoja par lielāku redzes traucējumu sastopamību, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar ķīmijterapiju. Redzes traucējumi parasti sākās pirmajā zāļu lietošanas nedēļā. Lielākā daļa pacientu krizotiniba grupā randomizētos 3. fāzes pētījumos 1007 un 1014 (> 50%) ziņoja par redzes traucējumiem, kuru rašanās biežums bija 4 līdz 7 dienas nedēļā, ilga līdz 1 minūtei, bija viegli izteikti vai neietekmēja (skalā no 0 līdz 3 no maksimālā 10 punktu skaita) ikdienas aktivitātes, kas minētas VSAQ-ALK aptaujā.

54 pieaugušajiem pacientiem ar NSŠPV, kuri lietoja 250 mg krizotiniba divas reizes dienā, tika veikts oftalmoloģisks apakšpētījums, kurā noteiktos laika periodos veica specifisku oftalmoloģisko izmeklēšanu. Trīsdesmit astoņiem (70,4%) no 54 pacientiem radās ar ārstēšanu saistītas visu iemeslu nevēlamas blakusparādības, kas atbilst acu bojājumiem pēc orgānu sistēmu klasifikācijas, un 30 no šiem pacientiem tika veikta oftalmoloģiskā izmeklēšana. 14 (36,8%) no 30 pacientiem ziņoja par jebkāda veida acu patoloģiju, bet 16 (42,1%) pacientu oftalmoloģiska atrade netika konstatēta. Visbiežāk atrades tika konstatētas spraugas lampas izmeklējumā (21,1%), fundoskopijā (15,8%) un redzes asuma pārbaudē (13,2%). Daudziem pacientiem konstatēja blakus slimības vai iepriekš diagnosticētas acu patoloģijas, kas varētu radīt novirzes oftalmoloģiskajā izmeklēšanā, un netika atklāta pārliecinoša cēloņsakarība ar krizotiniba lietošanu. Šūnu skaita izmaiņas intraokulārajā šķidrumā vai priekšējās kameras intraokulārā šķidruma apduļķošanās netika konstatēta. Ar krizotinibu saistītie redzes traucējumi nebija saistīti ar izmaiņām labākajā koriģētajā redzes asumā, stiklveida ķermenī, tīklenē vai redzes nervā.

Pieaugušajiem pacientiem, kuriem 4. pakāpes redzes zudums rodas pirmo reizi, krizotiniba lietošana jāpārtrauc un jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana.

#### Pediatriskie pacienti

Krizotiniba klīniskajos pētījumos 110 pediatriskiem pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, par redzes traucējumiem ziņoja 48 (44%) pacientiem. Visbiežākie ar redzi saistītie simptomi bija neskaidra redze (20%) un redzes traucējumi (11%).

Krizotiniba klīniskajos pētījumos 41 pacientam ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA, par redzes traucējumu ziņoja 25 (61%) pacientiem. No pediatriiskajiem pacientiem, kuriem radās redzes traucējumi, vienam pacientam ar IMA radās 3. pakāpes miopisks redzes nerva bojājums, kas sākotnējā stāvoklī bija 1. pakāpes. Visbiežākie ar redzi saistītie simptomi bija neskaidra redze (24%), redzes pasliktināšanās (20%), fotopsija (17%) un apduļķojumi stikla ķermenī (15%). Visi traucējumi bija 1. vai 2. pakāpes.

#### *Ietekme uz nervu sistēmu*

Pieaugušie pacienti ar NSŠPV

Jebkāda cēloņa neiropātiju, kas norādīta 9. tabulā, novēroja 435 (25%) no 1722 pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV, kuri ārstēti ar krizotinibu. Disgeizija, galvenokārt 1. smaguma pakāpes, arī bija ļoti bieži ziņota blakusparādība šajos pētījumos.

Pediatriiskie pacienti

Krizotiniba klīniskajos pētījumos 110 pediatriiskiem pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, par neiropātiju un disgeiziju ziņoja attiecīgi 26% un 9% pacienti.

#### *Nieru cista*

Pacientiem, kuriem attīstās nieru cistas, jāapsver periodiska kontrole ar attēldiagnostiku un urīna analīžu kontrole.

Pieaugušie pacienti ar NSŠPV

Visu cēloņu izraisītas komplikētas nieru cistas bija 52 (3%) no 1722 pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri ārstēti ar krizotinibu. Dažiem pacientiem tika novērota lokālas cistas invāzija ārpus nierēm.

Pediatriiskie pacienti

Krizotiniba klīniskajos pētījumos 110 pediatriiskiem pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, netika ziņots par nieru cistām.

#### *Neitropēnija un leukopēnija*

Jākontrolē pilna asins aina, tai skaitā leukocitārā formula, kā klīniski indicēts, un kontrolei jābūt biežākai, ja novēro 3. vai 4. pakāpes patoloģijas vai rodas drudzis vai infekcija. Par pacientiem, kuriem rodas hematoloģiskas laboratoriskas novirzes, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Pieaugušie pacienti ar NSŠPV

Pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV (n = 1722) 3. vai 4. pakāpes neitropēniju novēroja 212 (12%) pacientiem, kuri ārstēti ar krizotinibu. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes neitropēnijas sākumam bija 89 dienas. Neitropēnijas dēļ devas samazināšana vai pilnīga terapijas pārtraukšana bija nepieciešama attiecīgi 3% un < 1 % pacientu. Krizotiniba klīniskajos pētījumos mazāk nekā 0,5% pacientu radās febrila neitropēnija.

Pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV (n = 1722) 3. vai 4. pakāpes leukopēniju novēroja 48 (3%) pacientiem, kuri tika ārstēti ar krizotinibu. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes leukopēnijas sākumam bija 85 dienas.

Devas samazināšana leukopēnijas dēļ bija nepieciešama <0,5% pacientu, un nevienam pacientam leukopēnijas dēļ nebija nepieciešama pilnīga terapijas pārtraukšana.

Krizotiniba pētījumos pieaugušajiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu progresējošu NSŠPV 3. vai 4. pakāpes leukocītu un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos novēroja attiecīgi 4% un 13% pacientu.

Pediatriiskie pacienti

Krizotiniba klīniskajos pētījumos 110 pediatriiskiem pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, par neitropēniju ziņoja 71% pacientu, tai skaitā 3. vai 4. pakāpes neitropēniju novēroja 58 (53%)

pacienti. Febrila neitropēnija bija 4 (3,6%) pacientiem. Par leikopēniju ziņoja 63% pacientu, tai skaitā 3. vai 4. pakāpes leikopēniju novēroja 18 (16%) pacientiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Zāļu pārdozēšanas gadījumā terapija sastāv no vispārīgiem uzturošiem pasākumiem. XALKORI nav antidota.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori; ATĶ kods: L01ED01.

#### Darbības mehānisms

Krizotinibs ir selektīvs, mazmolekulārs ALK receptora tirozīnkināzes (RTK) un tās onkogēno variantu (t.i., ALK fūzijas un noteiktas ALK mutācijas) inhibitors. Krizotinibs inhibē arī hepatocītu augšanas faktora receptoru (HGFR, c-MET) RTK, ROS1 (c-ros) un *Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK*. Bioķīmiskos testos krizotinibam novērota no koncentrācijas atkarīga ALK, ROS1 kināzes aktivitātes un c-Met inhibīcija, un šūnu pētījumos tas inhibēja fosforilēšanos un modulēja no kināzes atkarīgos fenotipus. Krizotinibs spēcīgi un selektīvi inhibē augšanas aktivitāti un inducē apoptozi audzēja šūnu līnijās, kurās konstatē ALK fūziju (ieskaitot ar adātādaiņu mikrocaurulītēm saistīto proteīnu 4[EML4]-ALK un nukleofosmīnu [NPM]-ALK), ROS1 fūzijas gadījumus vai ALK vai *MET* gēna lokusa apmlifikācijas. Krizotinibam pierādīta potenciāla pretaudzēju efektivitāte, tajā skaitā ievērojama citoreduktīva pretaudzēju aktivitāte pelēm ar transplantētu audzēju, kurš eksprimē ALK fūzijas proteīnus. Krizotiniba pretaudzēju efektivitāte bija atkarīga no devas, un tā korelēja ar ALK fūzijas proteīnu (tajā skaitā EML4-ALK un NPM-ALK) fosforilēšanas farmakodinamisko inhibīciju audzējos *in vivo*. Krizotinibam noteikta arī pretaudzēju iedarbība ksenograftu pētījumos pelēm, kur audzēji tika ģenerēti, izmantojot NIH-3T3 šūnu rindu paneli, lai izteiktu galvenās ROS1 fūzijas, kas tika atklātas cilvēka audzējos. Krizotiniba pretaudzēju efektivitāte bija atkarīga no devas, un tika novērota korelācija ar ROS1 fosforilācijas inhibīciju *in vivo*. *In vitro* pētījumos divās no ALŠL iegūtās šūnu līnijās (SU-DHL-1 un Karpas-299 saturēja NPM-ALK) atklāja, ka krizotinibs spēja inducēt apoptozi, un Karpas-299 šūnās krizotinibs inhibēja proliferāciju un ALK mediēto signalizēšanu klīniski sasniedzamās devās. Karpas-299 modelī iegūtie *in vivo* dati liecināja par pilnīgu audzēja regresiju lietojot devu 100 mg/kg vienu reizi dienā.

#### Klīniskie pētījumi

*Iepriekš neārstēts ALK pozitīvs progresējošs NSŠPV — randomizēts 3. fāzes pētījums 1014*  
Efektivitāte un drošums, lietojot krizotinibu pacientiem ar metastātisku, ALK-pozitīvu NSŠPV, kuri iepriekš nav saņēmuši sistēmisku terapiju progresējošas slimības ārstēšanai, tika pētīts globālā, randomizētā, atklātā pētījumā 1014.

Kopējās analīzes populācijā tika iekļauti 343 pacienti ar ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV, kas noteikts, izmantojot fluorescentās *in situ* hibridizācijas (FISH) metodi pirms randomizācijas. 172 pacienti tika randomizēti krizotiniba grupā un 171 pacients — ķīmijterapijas (pemetrekseds + karboplatīns vai cisplatīns; līdz 6 terapijas cikliem) grupā. Demogrāfiskais un slimības raksturojums kopējā pētījuma populācijā bija šāds: 62% bija sievietes ar vidējo vecumu

53 gadi, sākotnējais Austrumu sadarbības onkoloģiskās grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG*) statuss — 0 vai 1 (95%), 51% baltās rases un 46% aziātu rases pārstāvji, 4% — aktīvie smēķētāji, 32% iepriekš smēķējuši, 64% nekad nav smēķējuši. Slimības raksturojums kopējā pētījuma populācijā bija šāds: 98% pacientu bija metastātisks audzējs, 92% pacientu audzēja histoloģiskais veids bija adenokarcinoma, un 27% pacientu bija metastāzes galvas smadzenēs.

Pēc pētnieka ieskatiem pacients varēja turpināt ārstēšanu ar krizotinibu ilgāk par noteikto slimības progresēšanu pēc atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours — RECIST*), ja pacientam joprojām bija klīniskais ieguvums. Sešdesmit pieci no 89 pacientiem (73%), kuri ārstēti ar krizotinibu, un 11 no 132 (8,3%) pacientiem, kuri saņēma ķīmijterapiju, turpināja ārstēšanos vēl vismaz 3 nedēļas pēc objektīvi noteiktas slimības progresēšanas. Ja neatkarīgu radiologu komisija (*Independent radiology review, IRR*) apstiprināja slimības progresēšanu pēc *RECIST* kritērijiem, pacienti, kuri tika randomizēti ķīmijterapijas grupā, varēja pāriet uz krizotiniba grupu. Simtu četrdesmit četri (84%) pacienti ķīmijterapijas grupā turpināja ārstēšanos ar krizotinibu.

Pēc *IRR* vērtējuma terapija ar krizotinibu, salīdzinot ar ķīmijterapiju, ievērojami pagarināja dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression free survival, PFS*), kas bija šī pētījuma primārais mērķis. Krizotiniba terapijas *PFS* ieguvums bija konsekvents pacientu sākotnējo parametru, piemēram, vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas, laika kopš diagnozes noteikšanas, *ECOG* statusa un smadzeņu metastāžu esamības, apakšgrupās. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar krizotinibu, uzlabojās kopējās dzīvildzes (*Overall Survival, OS*) skaitliskais rādītājs, tomēr šis uzlabojums nebija statistiski nozīmīgs. Randomizētā 3. fāzes pētījuma 1014 efektivitātes dati ir apkopoti 11. tabulā, un *PFS* Kaplana–Meijera līkne, kā arī dati par *OS* ir norādīti attiecīgi 1. un 2. attēlā.

**11. tabula. Randomizēta 3. fāzes pētījuma 1014 efektivitātes rezultāti (pilnas analīzes populācija) pacientiem ar iepriekš neārstētu ALK pozitīvu progresējošu NSŠPV**

| populācijā) pacientiem ar reģistrētu neatbilstošu ALK pozitīvu progresējošu NSCLC v |                        |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Atbildes reakcijas rādītāji                                                         | Krizotinibs<br>n = 172 | Ķīmijterapija<br>n = 171    |
| <b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas<br/>(pamatojoties uz <i>IRR</i>)</b>        |                        |                             |
| Notikumu skaits, n (%)                                                              | 100 (58%)              | 137 (80%)                   |
| Mediānā <i>PFS</i> , mēneši (95% TI)                                                | 10,9 (8,3; 13,9)       | 7,0 <sup>a</sup> (6,8; 8,2) |
| <i>HR</i> (95% TI) <sup>b</sup>                                                     | 0,45 (0,35; 0,60)      |                             |
| p-vērtība <sup>c</sup>                                                              | < 0,0001               |                             |
| <b>Kopējā dzīvildze<sup>d</sup></b>                                                 |                        |                             |
| Nāves gadījumu skaits, n (%)                                                        | 71 (41%)               | 81 (47%)                    |
| Mediānā <i>OS</i> , mēneši (95% TI)                                                 | NS (45,8; NS)          | 47,5 (32,2; NS)             |
| <i>HR</i> (95% TI) <sup>b</sup>                                                     | 0,76 (0,55; 1,05)      |                             |
| p-vērtība <sup>c</sup>                                                              | 0,0489                 |                             |
| 12 mēnešu dzīvildzes varbūtība <sup>d</sup> % (95% TI)                              | 83,5 (77,0; 88,3)      | 78,4 (71,3; 83,9)           |
| 18 mēnešu dzīvildzes varbūtība <sup>d</sup> % (95% TI)                              | 71,5 (64,0; 77,7)      | 66,6 (58,8; 73,2)           |
| 48 mēnešu dzīvildzes varbūtība <sup>d</sup> % (95% TI)                              | 56,6 (48,3; 64,1)      | 49,1 (40,5; 57,1)           |
| <b>Objektīvā atbildes reakcija (pamatojoties uz<br/><i>IRR</i>)</b>                 |                        |                             |
| Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs % (95% TI)                                   | 74% (67, 81)           | 45% <sup>e</sup> (37, 53)   |
| p-vērtība <sup>f</sup>                                                              | <0,0001                |                             |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums</b>                                                    |                        |                             |
| Mēneši <sup>g</sup> (95% TI)                                                        | 11,3 (8,1; 13,8)       | 5,3 (4,1; 5,8)              |

Saīsinājumi: *HR* (*hazard ratio*) = riska attiecība, *IRR* (*Independent Radiology Review*) = neatkarīgu radiologu komisija, N/n = pacientu skaits, NS = nav sasniegts, *OS* (*overall survival*) = kopējā dzīvildze, *PFS* (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas, *ORR* (*objective response rate*) = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs, TI = ticamības intervāls.

\* *PFS*, objektīvās atbildes reakcijas un atbildes reakcijas ilguma vērtības ir balstītas uz datiem līdz 2013. gada 30. novembrim. *OS* vērtības ir balstītas uz pēdējā pacienta pēdējās vizītes datumu 2016. gada 30. novembrī un ir balstītas uz aptuveni 46 mēnešus ilgu mediāno novērošanas laiku.

a. Mediānā *PFS* bija 6,9 mēneši (95% TI: 6,6; 8,3) ar pemetreksedu/cisplatīnu (risku attiecība = 0,49, p-

vērtība  $< 0,0001$ , salīdzinot krizotinibu ar pemetreksedu/cisplatīnu) un 7,0 mēneši (95% TI: 5,9; 8,3) ar pemetreksedu/karboplatīnu (riska attiecība = 0,45; p-vērtība  $< 0,0001$ , salīdzinot krizotinibu ar pemetreksedu/karboplatīnu).

b. Pamatojoties uz *Cox* proporcionālā riska stratificētu analīzi.

c. Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu (vienpusējs).

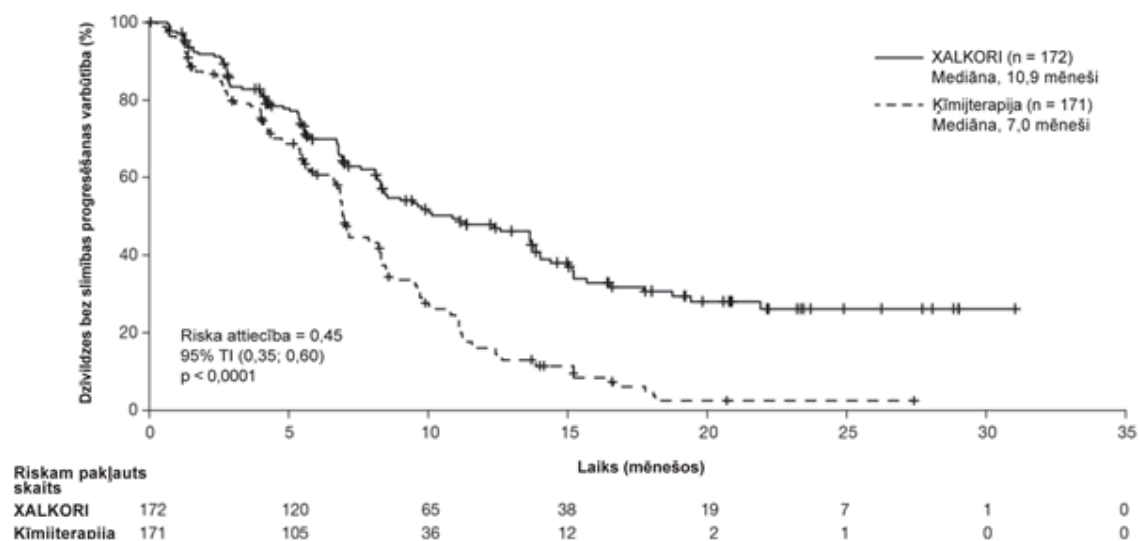
d. Atjaunināta saskaņā ar galīgo *OS* analīzi. *OS* analīze netika koriģēta pēc iespējamiem jaučējfaktoriem, ko varēja radīt pacientu pāreja uz otru terapijas grupu (144 [84%] pacienti ķīmijterapijas grupā turpināja ārstēšanos ar krizotinibu).

e. *ORR* bija 47% (95% TI: 37; 58), ar pemetreksedu/cisplatīnu (p-vērtība  $< 0,0001$ , salīdzinot ar krizotinibu) un 44% (95% TI: 32; 55) ar pemetreksedu/karboplatīnu (p-vērtība  $< 0,0001$ , salīdzinot ar krizotinibu).

f. Pamatojoties uz stratificētu *Cochran-Mantel-Haenszel* testu (divpusējs).

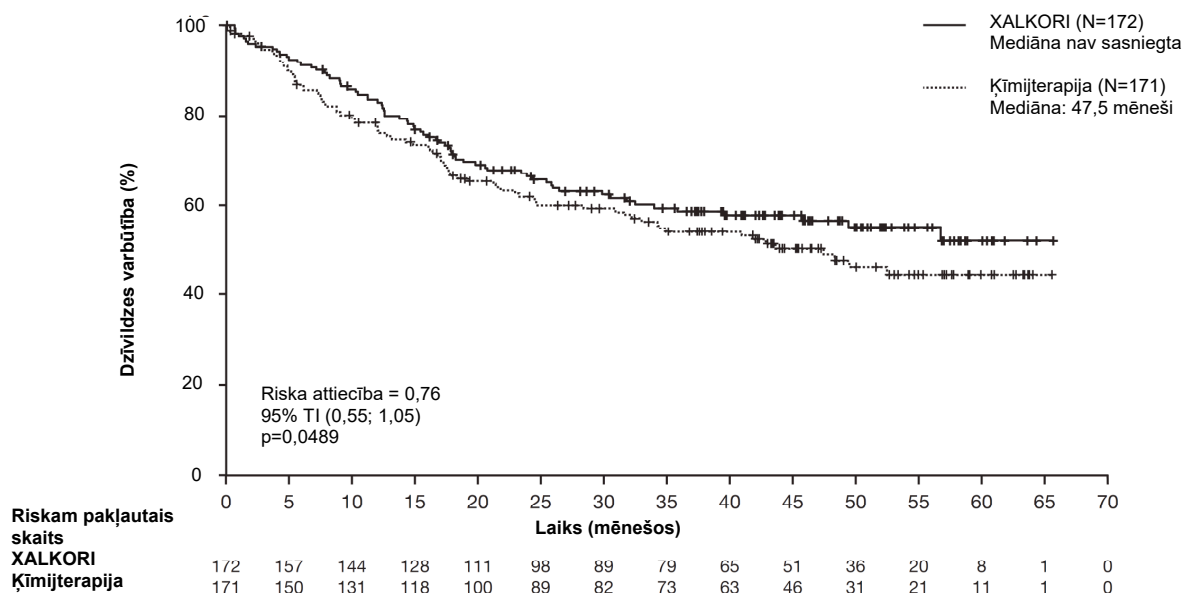
g. Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

**1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (pamatojoties uz neatkarīgu radiologu komisiju) Kaplana–Meijera līknes katrai terapijas grupai randomizētā 3. fāzes pētījumā 1014 (pilnas analīzes populācijas) pacientiem ar iepriekš neārstētu ALK-pozitīvu progresējošu NSSPV**



Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; N = pacientu skaits; p = p-vērtība.

**2. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana–Meijera līknes katrai terapijas grupai randomizētā 3. fāzes pētījumā 1014 (pilnas analīzes populācija) pacientiem ar iepriekš neārstētu ALK-pozitīvu progresējošu NSSPV**



Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; N = pacientu skaits; p = p-vērtība.

Pacientiem ar iepriekš ārstētām sākotnēji esošām metastāzēm galvas smadzenēs mediālais intrakraniālais laiks līdz progresēšanai (*Intracranial time to progression, IC-TTP*) bija 15,7 mēneši krizotiniba grupā ( $n = 39$ ) un 12,5 mēneši ķīmijterapijas grupā ( $n = 40$ ) (riska attiecība = 0,45 [95% TI: 0,19; 1,07]; viļņpusējā  $p$ -vērtība = 0,0315). Pacientiem bez sākotnēji esošām metastāzēm galvas smadzenēs mediālais *IC-TTP* netika sasniegts ne krizotiniba grupā ( $n = 132$ ), ne ķīmijterapijas grupā ( $n = 131$ ) (riska attiecība = 0,69 [95% TI: 0,33; 1,45]; viļņpusējā  $p$ -vērtība = 0,1617).

Pacientu ziņojumi par simptomiem un kopējās dzīves kvalitātes novērtējums (*Quality of life, QOL*) tika iegūti, izmantojot EORTC QLQ-C30 aptaujas anketu un tās modifikāciju plaušu vēža pacientiem (EORTC QLQ-LC13). Kopā 166 pacienti krizotiniba grupā un 163 pacienti ķīmijterapijas grupā aizpildīja EORTC QLQ-C30 un LC13 aptaujas anketas sākotnējās vizītes laikā un vismaz vienā vizītē pēc tam. Krizotiniba grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, tika novērota nozīmīga kopējās dzīves kvalitātes uzlabošanās (izmaiņu no sākotnējā stāvokļa kopējā atšķirība — 13,8 punkti;  $p$ -vērtība < 0,0001).

Laiks līdz stāvokļa pasliktināšanās brīdim (*Time to deterioration, TTD*) tika noteikts kā pirmreizēja  $\geq 10$  punktu palielināšanās no sākotnējā stāvokļa attiecībā uz tādiem simptomiem kā sāpes krūtīs, klepus vai aizdusa, kas novērtēti, izmantojot EORTC QLQ-LC13 aptaujas anketu.

Krizotinibs, salīdzinot ar ķīmijterapiju, samazināja simptomu attīstību, ievērojami pagarinot *TTD* (mediāna — 2,1 mēneši salīdzinājumā ar 0,5 mēnesi; riska attiecība = 0,59; 95% TI: 0,45; 0,77; *Hochberg* koriģētā *log-rank* divpusējā  $p$ -vērtība = 0,0005).

#### *Iepriekš ārstēts ALK-pozitīvs progresējošs NSŠPV — randomizēts 3. fāzes pētījums 1007*

Efektivitāte un drošums, lietojot krizotinibu pacientiem ar metastātisku, ALK-pozitīvu NSŠPV un kuri iepriekš saņēmuši sistēmisku terapiju progresējošas slimības ārstēšanai, tika pētīts globālā, randomizētā, atklātā pētījumā 1007.

Pilnas analīzes populācijā tika iekļauti 347 pacienti ar ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV, kas noteikts, izmantojot fluorescentās *in situ* hibridizācijas (FISH) metodi pirms randomizācijas. Viens simts septiņdesmit trīs (173) pacienti tika randomizēti krizotiniba grupā un 174 pacienti — ķīmijterapijas (pemetrekseds vai docetaksels) grupā. Demogrāfiskais un slimības raksturojums kopējā pētījuma populācijā bija šāds: 56% bija sievietes ar mediāno vecumu 50 gadu, sākotnējais ECOG statuss — 0 (39%) vai 1 (52%), 52% baltās rases un 45% aziātu rases pārstāvji, 4% — aktīvie smēķētāji, 33% iepriekš smēķējuši un 63% nekad nav smēķējuši, 93% pacientu bija metastātisks audzējs, 93% pacientu audzēja histoloģiskais veids bija adenokarcinoma.

Pēc pētnieka ieskatiem pacients varēja turpināt ārstēšanu ar krizotinibu ilgāk par noteikto slimības progresēšanu pēc *RECIST* kritērijiem, ja pacientam joprojām bija klīnisks ieguvums. Piecdesmit astoņi no 84 (69%) pacientiem, kuri ārstēti ar krizotinibu, un 17 no 119 (14%) pacientiem, kuri saņēma ķīmijterapiju, turpināja ārstēšanos vēl vismaz 3 nedēļas pēc objektīvi noteiktas slimības progresēšanas. Ja *IRR* apstiprināja slimības progresēšanu pēc *RECIST* kritērijiem, pacienti, kuri tika randomizēti ķīmijterapijas grupā, varēja pāriet uz krizotiniba grupu.

Pēc *IRR* vērtējuma terapija ar krizotinibu, salīdzinot ar ķīmijterapiju, ievērojami pagarināja *PFS*, kas bija šī pētījuma primārais mērķis. Krizotiniba terapijas *PFS* ieguvums bija konsekvents pacientu sākotnējo parametru, piemēram, vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas, laika kopš diagnozes noteikšanas, ECOG statusa, smadzeņu metastāžu esamības un iepriekšējas EGFR TKI terapijas apakšgrupās.

Pētījuma 1007 efektivitātes dati ir apkopoti 12. tabulā, un *PFS*, kā arī kopējās dzīvildzes Kaplana–Meijera līknes ir norādītas attiecīgi 3. un 4. attēlā.

**12. tabula. Randomizēta 3. fāzes pētījuma 1007 efektivitātes rezultāti (pilnas analīzes populācija) pacientiem ar iepriekš ārstētu ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV\***

| Atbildes reakcijas rādītāji                                                  | Krizotinibs<br>N=173 | Ķīmijterapija<br>N=174      |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas<br/>(pamatojoties uz <i>IRR</i>)</b> |                      |                             |
| Notikumu skaits, n (%)                                                       | 100 (58%)            | 127 (73%)                   |
| Notikumu veids, n (%)                                                        |                      |                             |
| Progresējoša slimība                                                         | 84 (49%)             | 119 (68%)                   |
| Nāve bez objektīvas progresēšanas                                            | 16 (9%)              | 8 (5%)                      |
| Mediānais <i>PFS</i> , mēneši (95% TI)                                       | 7,7 (6,0; 8,8)       | 3,0 <sup>a</sup> (2,6; 4,3) |
| <i>HR</i> (95% TI) <sup>b</sup>                                              | 0,49 (0,37; 0,64)    |                             |
| p-vērtības <sup>c</sup>                                                      | < 0,0001             |                             |
| <b>Kopējā dzīvildze<sup>d</sup></b>                                          |                      |                             |
| Nāves gadījumu skaits, n (%)                                                 | 116 (67%)            | 126 (72%)                   |
| Mediānais <i>OS</i> , mēneši (95% TI)                                        | 21,7 (18,9; 30,5)    | 21,9 (16,8; 26,0)           |
| <i>HR</i> (95% TI) <sup>b</sup>                                              | 0,85 (0,66; 1,10)    |                             |
| p-vērtības <sup>e</sup>                                                      | 0,1145               |                             |
| 6 mēnešu dzīvildzes varbūtība <sup>e</sup> % (95% TI)                        | 86,6 (80,5; 90,9)    | 83,8 (77,4; 88,5)           |
| 1 gada dzīvildzes varbūtība <sup>e</sup> % (95% TI)                          | 70,4 (62,9; 76,7)    | 66,7 (59,1; 73,2)           |
| <b>Objektīva atbildes reakcija (pamatojoties uz <i>IRR</i>)</b>              |                      |                             |
| Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs % (95% TI)                            | 65% (58; 72)         | 20% <sup>f</sup> (14; 26)   |
| p- vērtība <sup>g</sup>                                                      | < 0,0001             |                             |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums</b>                                             |                      |                             |
| Mediānais <sup>e</sup> , mēneši (95% TI)                                     | 7,4 (6,1; 9,7)       | 5,6 (3,4; 8,3)              |

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls, *HR* (*hazard ratio*) = riska attiecība, *IRR* (*Independent Radiology Review*) = neatkarīgu radiologu komisija, N/n = pacientu skaits; *ORR* (*objective response rate*) = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* (*overall survival*) = kopējā dzīvildze, *PFS* (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

\* *PFS*, objektīvā atbildes reakcija un atbildes reakcijas ilgums ir saskaņā ar datiem līdz 2012. gada 30. martam. *OS* ir saskaņā ar datiem līdz 2015. gada 31. augustam.

a. Mediānā *PFS* bija 4,2 mēneši (95% TI 2,8; 5,7), ar pemetreksedu (risku attiecība = 0,59, p-vērtība = 0,0004, salīdzinot krizotinibu ar pemetreksedu) un 2,6 mēneši (95% TI: 1,6; 4,0), ar docetakselu (risku attiecība = 0,30; p-vērtība < 0,0001, salīdzinot krizotinibu ar docetakselu).

b. Pamatojoties uz *Cox* proporcionālā riska stratificētu analīzi.

c. Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu (vienpusējs).

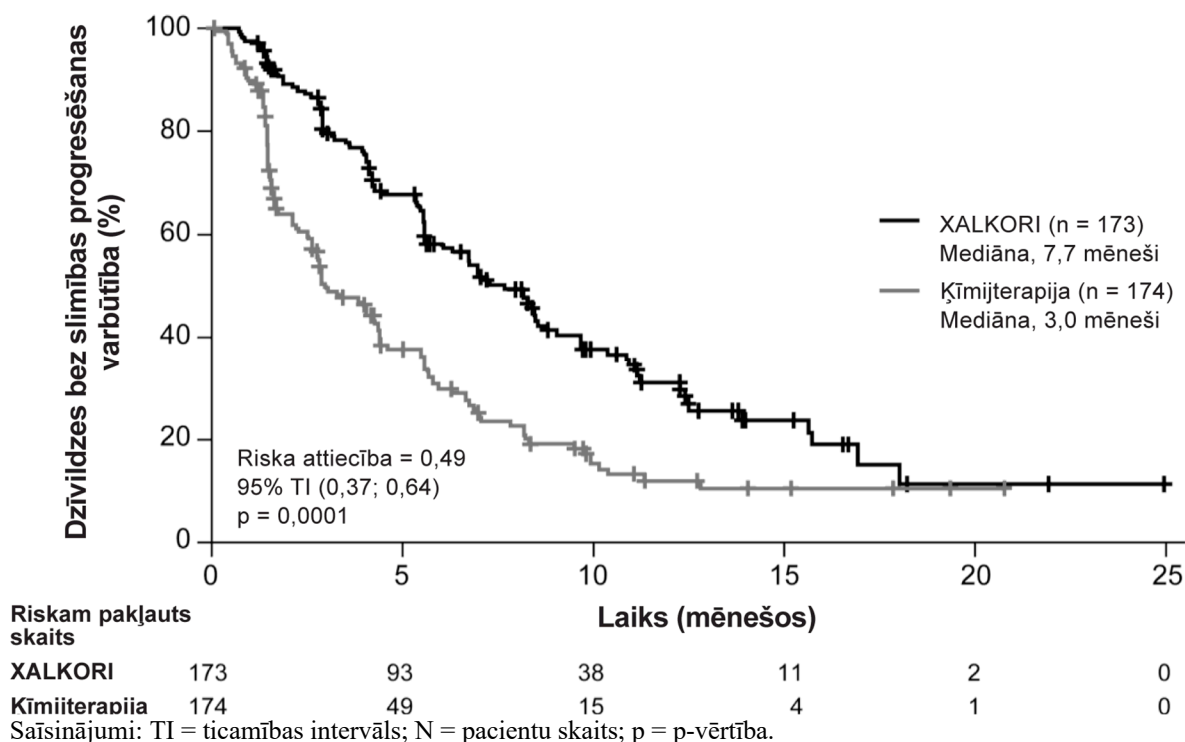
d. Atjaunināta saskaņā ar galīgo *OS* analīzi. Galīgā *OS* analīze netika korigēta pēc iespējamiem jaučējfaktoriem, ko varēja radīt pacientu krustmija (*crossover*) uz otru terapijas grupu (154 [89%] pacienti saņēma turpmāku ārstēšanu ar krizotinibu).

e. Aprēķinātais, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

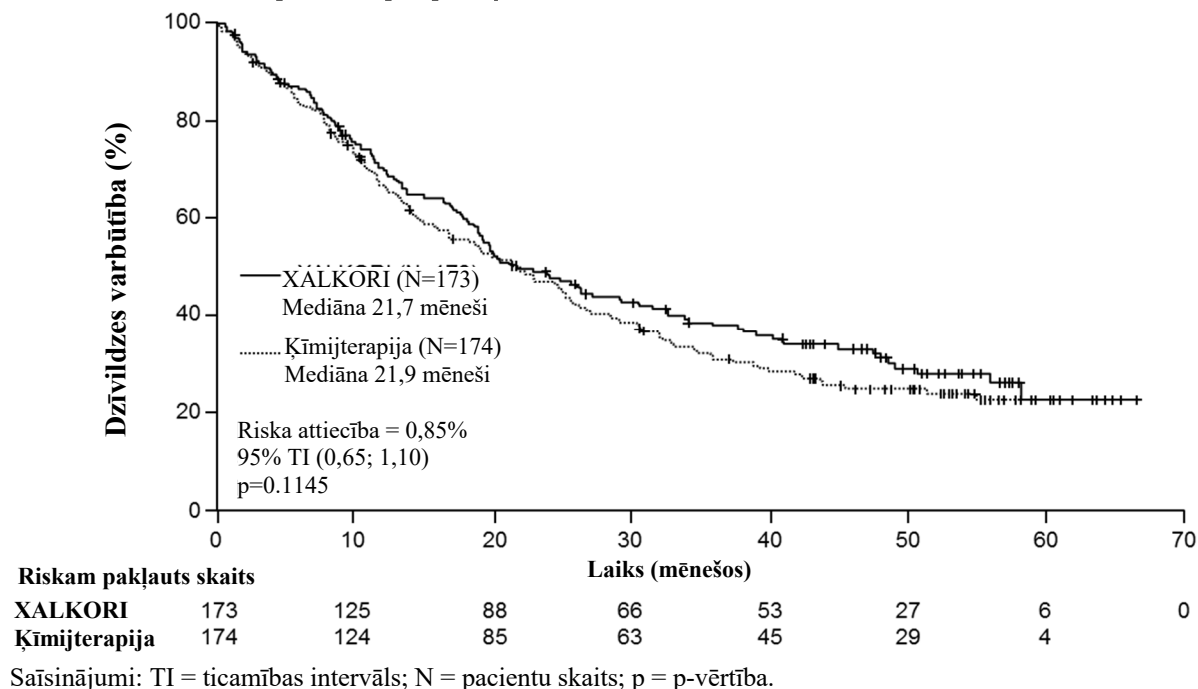
f. *ORR* bija 29% (95% TI: 21, 39), ar pemetreksedu (p-vērtība < 0,0001, salīdzinot ar krizotinibu) un 7% (95% TI: 2, 16), ar docetakselu (p-vērtība < 0,0001, salīdzinot ar krizotinibu).

g. Pamatojoties uz stratificētu *Cochran-Mantel-Haenszel* testu (divpusējs).

**3. attēls.** Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (pamatojoties uz *IRR*) Kaplana–Meijera līknes randomizētā 3. fāzes pētījumā 1007 (pilnas analīzes populācija) pacientiem ar iepriekš ārstētu ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV



**4. attēls.** Kopējās dzīvildzes Kaplana–Meijera līknes katrā terapijas grupā randomizētā 3. fāzes pētījumā 1007 (pilnas analīzes populācija) pacientiem ar iepriekš ārstētu ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV



Randomizētā 3. fāzes pētījumā 1007 tika iekļauti 52 pacienti, kuri saņēma krizotinibu, un 57 pacienti, kuri saņēma ķīmijterapiju, ar iepriekš ārstētām vai neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs. Intrakraniālais slimības kontroles rādītājs (*Intracranial Disease Control Rate, IC-DCR*) 12 nedēļā bija 65% ar krizotinibu ārstēto pacientu, un 46% ar ķīmijterapiju ārstēto pacientu.

Pacientu ziņojumi par simptomiem un kopējās dzīves kvalitātes novērtējums tika iegūti, izmantojot EORTC QLQ-C30 aptaujas anketu un tās modifikāciju plaušu vēža pacientiem (EORTC QLQ-LC13) sākotnējā stāvoklī (1. cikla 1. dienā) un katra nākamā terapijas cikla 1. dienā. Kopumā 162 pacienti krizotiniba grupā un 151 pacients ķīmijterapijas grupā aizpildīja EORTC QLQ-C30 un LC-13 aptaujas anketas pētījuma sākumā un vismaz 1 vizītē pēc tam.

Krizotinibs, salīdzinot ar ķīmijterapiju, samazināja tādus pacientu ziņotus simptomus kā sāpes krūtīs, elpas trūkums vai klepus, nozīmīgi palielinot laiku līdz stāvokļa pasliktināšanās brīdim (mediāna 4,5 mēneši, salīdzinot ar 1,4 mēnešiem) (risks attiecība 0,50; 95% TI: 0,37; 0,66; *Hochberg* koriģētā *log-rank* divpusējā p-vērtība < 0,0001).

Krizotinibs uzrādīja ievērojami lielāku uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa, nekā ķīmijterapija tādu simptomu gadījumā kā alopēcija (2. līdz 15. cikls, p-vērtība < 0,05), klepus (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,0001), aizdusa (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,0001), asins atklepošana (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,05), sāpes rokā vai plecā (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,0001), sāpes krūtīs (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,0001) un sāpes citās vietās (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,05). Krizotinibs ievērojami samazināja sākotnējās perifēriskās neiropātijas (6. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,05), disfāģijas (5. līdz 11. cikls, p-vērtība < 0,05) un iekaisuma mutes dobumā (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,05) pasliktināšanos, salīdzinot ar ķīmijterapiju.

Kopumā krizotinibs uzrādīja dzīves kvalitātes ieguvumus ar ievērojami lielāku uzlabošanos no sākotnējā stāvokļa, nekā ķīmijterapijas grupā (2. līdz 20. cikls, p-vērtība < 0,05).

#### *ALK-pozitīva progresējoša NSŠPV vienas grupas pētījums*

Krizotiniba monoterapijas lietošana ALK-pozitīva, progresējoša NSŠPV ārstēšanai pētīta 2 multinacionālos, vienas grupas pētījumos (pētījumi 1001 un 1005). No visiem pacientiem, kuri tika iekļauti šajos pētījumos, zemāk aprakstītie pacienti iepriekš bija saņēmuši lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības sistēmisku terapiju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija objektīvā atbildes reakcija (*Objective Response Rate — ORR*), saskaņā ar *RECIST*.

Pētījumā 1001 līdz datu ievākšanas beigām *PFS* un *ORR* analīzei kopumā tika iekļauti 149 ALK-pozitīva progresējoša NSŠPV pacienti, tajā skaitā 125 pacienti ar iepriekš ārstētu, ALK-pozitīvu, progresējošu NSŠPV. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma populācijā bija šāds: 50% sievietes ar mediāno vecumu 51 gads, sākotnējais ECOG statuss — 0 (32%) vai 1 (55%), 61% baltās rases un 30% aziātu rases pārstāvji, mazāk nekā 1% — aktīvi smēķētāji, 27% iepriekš smēķējuši, 72% nekad nav smēķējuši, 94% bija metastātisks audzējs un 98% gadījumu audzējs histoloģiski klasificēts kā adenokarcinoma. Mediānais ārstēšanās ilgums bija 42 nedēļas.

Pētījumā 1005 līdz datu ievākšanas beigām *PFS* un *ORR* analīzei kopumā tika iekļauti 934 ALK-pozitīva progresējoša NSŠPV pacienti, kuri saņēma krizotiniba terapiju. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma populācijā bija šāds: 57% bija sievietes ar mediāno vecumu 53 gadi, sākotnējais ECOG veiktspējas statuss 0/1 (82%) vai 2/3 (18%), 52% baltās rases un 44% aziātu rases pārstāvji, 4% aktīvie smēķētāji, 30% iepriekš smēķējuši, 66% nekad nav smēķējuši 92% metastātisks audzējs un, 94% no audzējiem histoloģiski tika klasificēti kā adenokarcinoma. Mediānais ārstēšanas ilgums šiem pacientiem bija 23 nedēļas. Pēc pētnieka ieskatiem pacienti varēja turpināt ārstēšanu arī pēc slimības progresēšanas, kas noteikta pēc *RECIST* kritērijiem. Septiņdesmit septiņi no 106 pacientiem (73%) turpināja krizotiniba terapiju vismaz 3 nedēļas pēc objektīvas slimības progresēšanas.

Pētījuma 1001 un 1005 efektivitātes dati apkopoti 13. tabulā.

**13. tabula. ALK-pozitīva, progresējoša NSŠPV ārstēšanas efektivitātes rezultāti pētījumā 1001 un 1005**

| Efektivitātes rādītājs                                                         | Pētījums 1001        | Pētījums 1005               |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
|                                                                                | N = 125 <sup>a</sup> | N = 765 <sup>a</sup>        |
| Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs <sup>b</sup><br>[% (95% TI)]            | 60 (51; 69)          | 48 (44; 51)                 |
| Laiks līdz audzēja atbildes reakcijai<br>[mediāna (robežas)] nedēļas           | 7,9 (2,1; 39,6)      | 6,1 (3; 49)                 |
| Atbildes reakcijas ilgums <sup>c</sup><br>[mediāna (95% TI)] nedēļas           | 48,1 (35,7; 64,1)    | 47,3 (36; 54)               |
| Dzīvildze bez slimības progresēšanas <sup>c</sup><br>[mediāna (95% TI)] mēneši | 9,2 (7,3; 12,7)      | 7,8 (6,9; 9,5) <sup>d</sup> |
|                                                                                | N = 154 <sup>e</sup> | N = 905 <sup>e</sup>        |
| Nāves gadījumu skaits, n (%)                                                   | 83 (54%)             | 504 (56%)                   |
| Kopējā dzīvildze <sup>c</sup> [mediāna (95% TI)] mēneši                        | 28,9 (21,1; 40,1)    | 21,5 (19,3; 23,6)           |

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; N/n = pacientu skaits; *PFS* (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

<sup>a</sup> Atbilstoši datu ievākšanas beigu datumam 2011. gada 1. jūnijā (pētījums 1001) un 2012. gada 15. februārī (pētījums 1005).

<sup>b</sup> Atbildes reakcija nebija novērtējama 3 pacientiem pētījumā 1001 un 42 pacientiem pētījumā 1005.

<sup>c</sup> Aprēķināts, izmantojot Kaplana–Meijera metodi.

<sup>d</sup> Pētījumā 1005 *PFS* datus tika iekļauti drošuma analīzes populācijas 807 pacienti, kuri tika identificēti ar *FISH* testu (datu ievākšanas beigu termiņš — 2012. gada 15. februāris).

<sup>e</sup> Atbilstoši datu ievākšanas beigu datumam 2013. gada 30. novembrī.

#### *ROS1* pozitīvs progresējošs NSŠPV

Krizotiniba lietošana *ROS1* pozitīva progresējoša NSŠPV ārstēšanai tika pētīta daudzcentru, multinacionālā, vienas grupas pētījumā 1001. Pētījumā līdz datu ievākšanas brīdim tika iekļauti 53 pacienti ar *ROS1* pozitīvu progresējošu NSŠPV, tostarp 46 pacienti ar iepriekš ārstētu *ROS1* pozitīvu progresējošu NSŠPV un ierobežots skaits pacientu (n = 7), kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija *ORR*, vadoties pēc *RECIST*. Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz audzēja atbildes reakcijai (*time to tumour response – TTR*), atbildes reakcijas ilgums (*duration of response – DoR*), *PFS* un *OS*. Pacienti lietoja krizotinibu perorāli pa 250 mg divas reizes dienā.

Demogrāfiskais raksturojums bija šāds: 57% sievietes; mediānais vecums 55 gadi; sākotnējais ECOG statuss — 0 vai 1 (98%), vai 2 (2%), 57% baltās rases un 40% aziātu rases pārstāvji; 25% iepriekš smēķējuši un 75% nekad nav smēķējuši. Slimības raksturojums bija šāds: 94% metastātisks audzējs, 96% adenokarcinomas histoloģija un 13% iepriekš nebija nodrošināta nekāda sistēmiska metastātiska audzēja ārstēšana.

Pētījumā 1001 pacientiem pirms piedalīšanās klīniskajā pētījumā bija jābūt *ROS1* pozitīvam progresējošam NSŠPV. Lielākajai daļai pacientu *ROS1* pozitīvs NSŠPV tika noteikts, izmantojot *FISH* testu. Mediānais ārstēšanas ilgums bija 22,4 mēneši (95% TI: 15,0; 35,9). Tika novērotas 6 pilnīgas un 32 daļējas atbildes reakcijas uz 72% *ORR* (95% TI: 58%, 83%). Mediānais *DoR* līmenis bija 24,7 mēneši (95% TI: 15,2; 45,3). 50% no objektīvām audzēja atbildes reakcijām tika sasniegtas pirmo 8 ārstēšanas nedēļu laikā. Mediānais *PFS* datu ievākšanas brīdī bija 19,3 mēneši (95% TI: 15,2; 39,1). Datu ievākšanas brīdī mediānā *OS* bija 51,4 mēneši (95% TI: 29,3; NS).

Pētījumā 1001 iegūtie efektivitātes dati par pacientiem ar ROS1 pozitīvu NSŠPV apkopoti 14. tabulā.

**14. tabula. Pētījumā 1001 iegūtie efektivitātes dati pacientiem ar ROS1 pozitīvu NSŠPV**

| Efektivitātes kritērijs                                                     | Pētījums 1001<br>N = 53 <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs [% (95% TI)]                         | 72 (58; 83)                          |
| Laiks līdz audzēja atbildes reakcijai [mediāna (robežas)] nedēļas           | 8 (4; 104)                           |
| Atbildes reakcijas ilgums <sup>b</sup> [mediāna (95% TI)] mēneši            | 24,7 (15,2; 45,3)                    |
| Dzīvildze bez slimības progresēšanas <sup>b</sup> [mediāna (95% TI)] mēneši | 19,3 (15,2; 39,1)                    |
| OS <sup>b</sup> [mediāna (95% TI)] mēneši                                   | 51,4 (29,3; NS)                      |

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; N/n = pacientu skaits; NS = nav sasniegts; OS = kopējā dzīvildze (*overall survival*). OS pamatojas uz mediāno apsekošanu aptuveni pēc 63 mēnešiem.

a. Atbilstoši datu ievākšanas brīža datumam 2018. gada 30. jūnijs.

b. Aprēķināts, izmantojot Kaplana–Meijera metodi.

### Neadenokarcinomas histoloģija

Randomizētos 3. fāzes pētījumos 1014 un 1007 tika iekļauts attiecīgi 21 pacients ar iepriekš neārstētu un 12 pacienti ar iepriekš ārstētu progresējošu ALK-pozitīvu neadenokarcinomas histoloģijas NSŠPV. Šo pētījumu apakšgrupas bija pārāk mazas, lai izdarītu pamatotus secinājumus. Jāatzīmē, ka pētījumā 1007 neviens pacients ar plakanšūnu vēža histoloģiju netika randomizēts krizotiniba grupā un neviens pacients ar plakanšūnu vēža histoloģiju netika iekļauts pētījumā 1014, jo salīdzināšanai tika lietota pemetreksedu saturoša ārstēšanas shēma.

Pētījumā 1005 ir pieejama informācija par 45 pacientiem ar iepriekš ārstētu NSŠPV ar neadenokarcinomas histoloģiju (tajā skaitā 22 pacienti ar plakanšūnu vēzi), kuriem vērtēta atbildes reakcija. Daļēja atbildes reakcija tika novērota 20 no 45 pacientiem ar ne-adenokarcinomas NSŠPV (ar *ORR* 44%) un 9 no 22 pacientiem ar plakanšūnu vēža histoloģijas NSŠPV (ar *ORR* 41%); abos gadījumos *ORR* bija zemāks nekā visiem pacientiem pētījumā 1005 (54%).

### Atkārtota ārstēšana ar krizotinibu

Dati par krizotiniba lietošanas drošumu un efektivitāti atkārtotai ārstēšanai pacientiem, kuri saņēmuši krizotinibu iepriekšējās izvēles terapijā, nav pieejami.

### Gados vecāki cilvēki

No 171 pacienta ar ALK pozitīvu NSŠPV, kuri saņēma krizotinibu randomizētā 3. fāzes pētījumā 1014, 22 (13%) bija 65 gadus veci vai vecāki, un no 109 pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV, kuri pārgāja no ķīmijterapijas grupas, lai saņemtu krizotinibu, 26 (24%) bija 65 gadus veci vai vecāki. No 172 pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV, kuri saņēma krizotiniba terapiju randomizētā 3. fāzes pētījumā 1007, 27 (16%) bija 65 gadus veci vai vecāki. No 154 un 1063 pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV, kuri piedalījās vienas grupas pētījumos 1001 un 1005, attiecīgi 22 (14%) un 173 (16%) bija 65 gadus veci vai vecāki. Pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV nevēlamo blakusparādību biežums kopumā bija līdzīgs, salīdzinot < 65 gadus vecus pacientus ar ≥ 65 gadus veciem pacientiem, izņemot tādas blakusparādības kā tūska un aizcietējumi, par ko biežāk (starpība — ≥ 15%) ziņoja pētījumā 1014 iekļautie pacienti, kuri saņēma krizotinibu un kuru vecums bija ≥ 65 gadi. Randomizētos 3. fāzes pētījumos 1007 un 1014, kā arī vienas grupas pētījumā 1005 nebija > 85 gadus vecu pacientu. Vienas grupas pētījumā 1001 viena pacienta ar ALK pozitīvu NSŠPV no 154 vecums bija > 85 gadi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). No 53 pacientiem ar ROS1 pozitīvu NSŠPV vienas grupas pētījumā 1001 15 pacienti (28%) bija 65 gadus veci vai vecāki. Pētījumā 1001 nebija neviena > 85 gadus veca pacienta ar ROS1 pozitīvu NSŠPV.

## Pediātriskā populācija

Krizotiniba drošums un efektivitāte ir pierādīta pediātriskajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru sistēmisku ALK pozitīvu ALŠL vecumā no 3 līdz < 18 gadiem vai ar nerecežējamu, recidivējošu vai refraktāru ALK pozitīvu IMA vecumā no 2 līdz < 18 gadiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Dati par krizotiniba ārstēšanas drošumu vai efektivitāti nav pieejami ALK pozitīviem ALŠL pediātriskajiem pacientiem, kas jaunāki par 3 gadiem, vai ALK pozitīviem IMA pediātriskajiem pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem.

### *Pediātriskie pacienti ar ALK pozitīvu ALŠL (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu)*

Krizotiniba lietošanu monoterapijā, lai ārstētu pediātriskos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru sistēmisku ALK pozitīvu ALŠL, izvērtēja pētījumā 0912 (n = 22). Visi iekļautie pacienti bija iepriekš saņēmuši savas slimības sistēmisku ārstēšanu: 14 pacientiem bija viena iepriekšējās izvēles sistēmiska terapija, 6 bija divas iepriekšējās izvēles sistēmiskas terapijas un 2 bija vairāk nekā divas iepriekšējās izvēles sistēmiskas terapijas. No 22 pētījumā 0912 iekļautajiem pacientiem 2 bija iepriekš saņēmuši kaulu smadzeņu transplantāciju. Klīniskie dati pēc ārstēšanas ar krizotinibu pediātriskajiem pacientiem, kuriem tiek veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HCST), pašreiz nav pieejami. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar primāriem vai metastātiskiem centrālās nervu sistēmas audzējiem. Pētījumā 0912 iekļautie 22 pacienti saņēma krizotiniba sākuma devu 280 mg/m<sup>2</sup> (16 pacienti) vai 165 mg/m<sup>2</sup> (6 pacienti) divas reizes dienā. Pētījuma 0912 efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR, TTR un DoR atbilstoši neatkarīgam pārskatam. Novērošanas laika mediāna bija 5,5 mēneši.

Demogrāfiskie rādītāji bija 23% sievietes; vecuma mediāna 11 gadi; 50% bija baltās rases un 9% bija aziāti. Sākotnējā stāvokļa funkcionālais stāvoklis, ko noteica pēc Lanski rotaļu (*Lansky*) punktu skaita (pacientiem vecumā ≤ 16 gadi) vai Karnovska (*Karnofsky*) veikspējas punktu skaita (pacientiem vecumā > 16 gadi), bija 100 (50% pacientu) vai 90 (27% pacientu). Iekļauto pacientu skaits pēc vecuma bija 4 pacienti vecumā no 3 līdz < 6 gadiem, 11 pacienti vecumā no 6 līdz < 13 gadiem, un 7 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem. Pētījumā netika iekļauts neviens pacients, kas bija jaunāks par 3 gadiem.

Efektivitātes dati atbilstoši neatkarīgam novērtējumam ir norādīti 15. tabulā.

**15. tabula. Sistēmiskas ALK pozitīvas ALŠL efektivitātes rezultāti pētījumā 0912**

| Efektivitātes rādītājs <sup>a</sup> | N=22 <sup>b</sup> |
|-------------------------------------|-------------------|
| ORR, [% (95% TI)] <sup>c</sup>      | 86 (67; 95)       |
| Pilnīga atbildes reakcija, n (%)    | 17 (77)           |
| Daļējas atbildes reakcija, n (%)    | 2 (9)             |
| TTR <sup>d</sup>                    |                   |
| Mediāna (diapazons), mēneši         | 0,9 (0,8; 2,1)    |
| DoR <sup>d,e</sup>                  |                   |
| Mediāna (diapazons), mēneši         | 3,6 (0,0; 15,0)   |

Saīsinājumi. TI = ticamības intervāls; DoR = atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); N/n = pacientu skaits; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); TTR = laiks līdz audzēja atbildes reakcijai (*time to tumour response*).

- Atbilstoši neatkarīgas izvērtēšanas komitejas novērtējumam, izmantojot Lugano klasifikācijas atbildes reakcijas kritērijus.
- Atbilstoši datu apkopošanas datumam 2018. gada 19. janvāris.
- 95% TI, pamatojoties uz Vilsona (*Wilson*) rādītāja metodi.
- Aprēķināts, izmantojot aprakstošo statistiku.
- Desmit no 19 (53%) pacientiem turpināja ar asinsrades cilmes šūnu transplantāciju pēc objektīvās atbildes reakcijas gadījuma. DoR pacientiem, kuriem veica transplantāciju, tika cenzēta to pēdējā audzēja novērtēšanas laikā pirms transplantācijas.

*Pediatriiskie pacienti ar ALK pozitīvu IMA (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu)*

Pētījumā 0912 (n = 14) izvērtēja krizotiniba lietošanu monoterapijā, ārstējot pediatriškos pacientus ar nerecežējamu, recidivējošu vai refraktāru ALK pozitīvu IMA. Lielākā daļa iekļauto pacientu (12 no 14) bija veikta operācija (8 pacienti) vai bija saņēmuši iepriekšēju sistēmisku ārstēšanu (7 pacienti: 5 bija viena iepriekšējas izvēles sistēmiska terapija, 1 bija divas iepriekšējas izvēles sistēmiskas terapijas un 1 bija vairāk nekā divas iepriekšējas izvēles sistēmiskas terapijas) to slimības ārstēšanai. No pētījuma izslēdza pacientus ar primāriem vai metastātiskiem CNS audzējiem. Pētījumā 0912 14 iekļautie pacienti saņēma krizotiniba sākuma devu 280 mg/m<sup>2</sup> (12 pacienti), 165 mg/m<sup>2</sup> (1 pacients) vai 100 mg/m<sup>2</sup> (1 pacients) divas reizes dienā. Pētījuma 0912 efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR, TTR un DoR atbilstoši neatkarīgam novērtējumam. Novērošanas laika mediāna bija 17,6 mēneši.

Demogrāfiskie rādītāji bija 64% sievietes; vecuma mediāna 6,5 gadi; 71% bija baltās rases. Sākotnējā stāvokļa funkcionālais stāvoklis, ko noteica pēc Lanski rotaļu (*Lansky*) punktu skaita (pacientiem vecumā ≤ 16 gadi) vai Karnovska (*Karnofsky*) veiktspējas punktu skaita (pacientiem vecumā > 16 gadi), bija 100 (71% pacientu), 90 (14% pacientu), vai 80 (14% pacientu). Iekļautie pacienti pēc vecuma bija 4 pacienti vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, 8 pacienti vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, un 2 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem. Pētījumā netika iekļauts neviens pacients, kas bija jaunāks par 2 gadiem.

Efektivitātes dati atbilstoši neatkarīgam novērtējumam ir norādīti 16. tabulā.

**16. tabula. ALK pozitīva IMA efektivitātes rezultāti pētījumā 0912**

| Efektivitātes rādītājs <sup>a</sup> | N = 14 <sup>b</sup> |
|-------------------------------------|---------------------|
| ORR, [% (95% TI)] <sup>c</sup>      | 86 (60; 96)         |
| Pilnīgas atbildes reakcija, n (%)   | 5 (36)              |
| Daļējas atbildes reakcija, n (%)    | 7 (50)              |
| TTR <sup>d</sup>                    |                     |
| Mediāna (diapazons), mēneši         | 1,0 (0,8; 4,6)      |
| DoR <sup>d,e</sup>                  |                     |
| Mediāna (diapazons), mēneši         | 14,8 (2,8; 48,9)    |

Saīsinājumi. TI = ticamības intervāls; DoR = atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); N/n = pacientu skaits; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); TTR = laiks līdz audzēja atbildes reakcijai (*time to tumour response*).

a. Atbilstoši neatkarīgas izvērtēšanas komitejas novērtējumam.

b. Atbilstoši datu apkopošanas datumam 2018. gada 19. janvāris.

c. 95% TI, pamatojoties uz Vilsona (*Wilson*) rādītāja metodi.

d. Aprēķināts, izmantojot aprakstošo statistiku.

e. Nevienam no 12 pacientiem ar objektīvu audzēja atbildes reakciju nebija slimības progresēšanas novērošanā, un to DoR tika cenzēts to pēdējā audzēja novērtēšanas laikā pirms transplantācijas.

*Pediatriiskie pacienti ar ALK pozitīvu ROS1 pozitīvu NSŠPV*

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar XALKORI visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar NSŠPV (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Krizotiniba farmakokinētiskās īpašības tika aprakstītas attiecībā uz pieaugušajiem, ja vien nebija konkrēti norādīts, ka tās attiecas uz pediatrikajiem pacientiem.

### Uzsūkšanās

#### *XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas*

Pēc vienas devas lietošanas tukšā dūšā krizotinibs uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju pēc vidēji 4 - 6 stundām. Lietojot divas reizes dienā, līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 15 dienu laikā. Krizotiniba absolūtā biopieejamība pēc vienas 250 mg devas lietošanas ir 43%.

Trekna maltīte veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri lietoja vienu 250 mg devu, samazināja krizotiniba  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$  par aptuveni 14%. Krizotinibu var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *XALKORI granulas atveramajās kapsulās*

Pēc vienas devas iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā krizotiniba granulu atveramajās kapsulās iedarbība ir bioekvivalenta krizotiniba kapsulām.

Iekšķīgi lietojamās krizotiniba granulas atveramajās kapsulās, ko lietoja kopā ar maltīti, kas ir trekna vai ar augstu kaloriju daudzumu, samazināja krizotiniba  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$  rādītājus attiecīgi par aptuveni 15% un 23%, salīdzinot ar tādu pašu līdzekli, ko lietoja tukšā dūšā. Krizotiniba granulas atveramajās kapsulās var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

Krizotiniba ģeometriskais vidējais izklijes tilpums ( $V_{ss}$ ) pēc 50 mg devas ievadīšanas vēnā bija 1772 l, kas liecina par intensīvu izplatīšanos audos.

*In vitro* 91% krizotiniba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. *In vitro* pētījumi liecina, ka krizotinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts.

### Biotransformācija

*In vitro* pētījumi liecina, ka CYP3A4/5 ir galvenais enzīms, kas iesaistīts krizotiniba metaboliskā klīrensā. Galvenie metabolisma ceļi cilvēkam ir piperidīna gredzena oksidācija līdz krizotiniba laktāmam un *O*-dealkilācija ar sekojošu *O*-dealkilēto metabolītu konjugāciju 2. fāzē.

*In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka krizotinibs ir no laika atkarīgs CYP2B6 un CYP3A inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* pētījumu dati liecina, ka nevarētu rasties klīniska zāļu mijiedarbība krizotiniba izraisītas metabolisma inhibīcijas dēļ zālēm, kuras ir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10 vai CYP2D6 substrāti.

*In vitro* pētījumi norādīja, ka krizotinibs ir vājš UGT1A1 un UGT2B7 inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tomēr *in vitro* pētījumu dati liecināja, ka nevarētu rasties klīniska zāļu mijiedarbība krizotiniba izraisītas metabolisma inhibīcijas dēļ zālēm, kuras ir UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 vai UGT2B7 substrāti.

*In vitro* pētījumos ar cilvēka hepatocītiem iegūtie dati liecina, ka nevarētu rasties klīniska zāļu mijiedarbība krizotiniba izraisītas indukcijas dēļ zālēm, kuras ir CYP1A2 substrāti.

### Eliminācija

Pacientiem pēc vienas atsevišķas krizotiniba devas lietošanas šķietamais plazmas terminālais eliminācijas pusperiods bija 42 stundas.

Veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas, 250 mg radioaktīvi iezīmētas krizotiniba devas lietošanas 63% ievadītās devas konstatēta izkārnījumos, bet 22% – urīnā. Neizmainīts krizotinibs no ievadītās devas izkārnījumos bija aptuveni 53% un urīnā – 2,3%.

#### Vienlaicīga lietošana kopā ar zālēm – transportieru substrātiem

*In vitro* krizotinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Šī iemesla dēļ krizotinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto zāļu, kuras ir P-gp substrāti, koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Krizotinibs ir OCT1 un OCT2 inhibitors *in vitro*. Tāpēc krizotinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir OCT1 vai OCT2 substrāti, koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*In vitro* krizotinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē aknu piesaistes transporta proteīnu organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu (OATP)1B1 vai OATP1B3 vai nieru piesaistes transporta proteīnu organisko anjonu transportētājielū (OAT)1 vai OAT3. Tādēļ klīniska zāļu mijiedarbība nevarētu rasties sakarā ar to, ka krizotinibs aknās vai nierēs kavētu saistīšanos ar zālēm, kuras ir šo transporta proteīnu substrāti.

#### Ietekme uz citu transporta proteīnu darbību

*In vitro* krizotinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav žultssāļu eksporta sūkņa (*Bile Salt Export Pump* — BSEP) inhibitors.

#### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

##### *Aknu darbības traucējumi*

Krizotinibs tiek plaši metabolizēts aknās. Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (vai nu ASAT > NAR un kopējais bilirubīna līmenis ≤ NAR, vai jebkāds ASAT līmenis un kopējais bilirubīna līmenis > NAR, bet ≤ 1,5 reizes pārsniedz NAR), pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT līmenis un kopējais bilirubīna līmenis > 1,5 reizes pārsniedz NAR un ≤ 3 reizes pārsniedz NAR), pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT līmenis un kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes pārsniedz NAR) un pacienti ar normālu aknu darbību (ASAT un kopējais bilirubīna līmenis ≤ NAR), tika salīdzināti ar kontrolgrupas pacientiem, kuriem bija viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, un tika iekļauti atklātā, nerandomizētā klīniskajā pētījumā (pētījums 1012), pamatojoties uz NCI klasifikāciju.

Lietojot 250 mg krizotiniba divas reizes dienā, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (N = 10) novēroja līdzīgu sistēmisko krizotiniba iedarbību līdzsvara koncentrācijā kā pacientiem ar normālu aknu darbību (N = 8), kuri saņēma krizotinību vienu reizi dienā - vidējā ģeometriskā laukuma zem plazmas koncentrācijas-laika līknes attiecība līdzsvara koncentrācijā ( $AUC_{dienā}$ ) un maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{maks}$ ) bija attiecīgi 91,1% un 91,2%. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem sākuma devas pielāgošana nav ieteicama.

Lietojot 200 mg krizotiniba divas reizes dienā, pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (N = 8) novēroja augstāku sistēmisku krizotiniba iedarbību nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (N = 9), kas lietoja tādu pašu devu – vidējā ģeometriskā attiecība  $AUC_{dienā}$  un  $C_{maks}$  bija attiecīgi 150% un 144%. Tomēr sistēmiska krizotiniba iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot krizotinību 200 mg divas reizes dienā, bija līdzīga kā pacientiem ar normālu aknu darbību, kas lietoja 250 mg divas reizes dienā. Vidējā ģeometriskā attiecība  $AUC_{dienā}$  un  $C_{maks}$  bija attiecīgi 114% un 109%.

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (N = 6), kuri saņēma 250 mg krizotiniba vienu reizi dienā, sistēmiskas krizotiniba iedarbības rādītāji  $AUC_{dienā}$  un  $C_{maks}$  attiecīgi bija aptuveni 64,7% un 72,6%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, kuri saņēma 250 mg divas reizes dienā.

Lietojot krizotinību pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, ir

ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacienti ar viegliem (kreatinīna klīrenss [ $KL_{kr}$ ] no  $60 \leq$  līdz  $< 90$  ml/min) vai vidēji smagiem ( $KL_{kr}$  no  $30 \leq$  līdz  $< 60$  ml/min) nieru darbības traucējumiem tika iesaistīti vienas grupas pētījumos 1001 un 1005. Pētījumos tika novērtēta nieru darbība, ko noteica pēc sākotnējā  $KL_{kr}$ , ietekme uz krizotiniba līdzsvara stāvokļa koncentrāciju ( $C_{trough, ss}$ ). Pētījumā 1001 koriģētais plazmas  $C_{trough, ss}$  vidējais ģeometriskais rādītājs pacientiem ar viegliem ( $N=35$ ) un vidēji smagiem ( $N=8$ ) nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 5,1% un 11% augstāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Pētījumā 1005 koriģētais plazmas krizotiniba  $C_{trough, ss}$  vidējais ģeometriskais rādītājs pacientiem ar viegliem ( $N=191$ ) un vidēji smagiem ( $N=65$ ) nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 9,1% un 15% augstāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Pētījumu 1001, 1005 un 1007 populācijā noteikto datu farmakokinētiskā analīze arī neuzrādīja klīniski nozīmīgu  $KL_{kr}$  ietekmi uz krizotiniba farmakokinētiku. Tā kā krizotiniba iedarbības paaugstināšanās bija neliela (5%–15%), pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma devas pielāgošana nav ieteicama.

Pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $KL_{kr} < 30$  ml/min), kuriem nav nepieciešama peritoneālā dialīze vai hemodialīze, krizotiniba  $AUC_{inf}$  un  $C_{max}$  pēc vienas 250 mg devas lietošanas palielinājās attiecīgi par 79% un 34%, salīdzinot ar tiem, kuriem nieru darbība bija normāla. Krizotiniba devas pielāgošana ieteicama gadījumos, ja krizotinibs nozīmēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un nav nepieciešama peritoneālā dialīze vai hemodialīze (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Onkoloģisko pacientu pediatriiskā populācija*

Devas shēmā 280 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā (aptuveni 2 reizes pārsniedz ieteicamo devu pieaugušajiem) novērotā līdzsvara stāvokļa koncentrācija pirms devas ( $C_{trough}$ ) ir līdzīga neatkarīgi no ķermeņa masas kvartiles. Novērotā vidējā  $C_{trough}$  līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pediatriiskajiem pacientiem, lietojot devu 280 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā, ir 482 ng/ml un novērotā  $C_{trough}$  līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pieaugušajiem onkoloģiskiem pacientiem, lietojot devu 250 mg divas reizes dienā, dažādos klīniskajos pētījumos bija robežās no 263 līdz 316 ng/ml.

Pediatriiskajiem pacientiem ķermeņa masa būtiski ietekmē krizotiniba farmakokinētiku, ņemot vērā, ka zemāku krizotiniba iedarbību novēro pacientiem ar lielāku ķermeņa masu.

#### *Vecums*

Pētījumu 1001, 1005 un 1007 pieaugušo populācijas farmakokinētiskā analīze liecināja, ka pacientu vecums neietekmē krizotiniba farmakokinētiku (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

#### *Ķermeņa masa un dzimums*

Pētījumu 1001, 1005 un 1007 pieaugušo populācijas farmakokinētiskā analīze liecināja, ka ķermeņa masa un dzimums klīniski nozīmīgi neietekmē krizotiniba farmakokinētiku.

#### *Etniskā piederība*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pētījumos 1001, 1005 un 1007, prognozētais laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes līdzsvara stāvoklī ( $AUC_{ss}$ ) (95% TI) bija par 23%-37% lielāks aziātu izcelsmes pacientiem ( $n = 523$ ) nekā pacientiem ar citu etnisko piederību ( $n = 691$ ).

Pētījumos pacientiem ar ALK-pozitīvu progresējošu NSŠPV ( $n = 1669$ ) šādas nevēlamās blakusparādības tika ziņotas biežāk (ar absolūto starpību  $\geq 10\%$ ) aziātu rases pacientiem ( $n = 753$ ), salīdzinot ar citu rasu pārstāvjiem ( $n = 916$ ): paaugstināts transamināžu līmenis, samazināta ēstgriba, neitropēnija un leukopēnija. Netika ziņots par nevēlamām blakusparādībām ar biežuma absolūto starpību  $\geq 15\%$ .

### Geriatriskā populācija

Dati par šo pacientu apakšgrupu ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Pētījumu 1001, 1005 un 1007 populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vecums neietekmē krizotiniba farmakokinētiku.

### Sirds elektrofizioloģija

Krizotiniba QT intervāla pagarināšanās potenciāls tika izvērtēts visiem pacientiem ar ALK pozitīvu vai ROS1 pozitīvu NSŠPV, kuri saņēma 250 mg krizotiniba divas reizes dienā. Lai novērtētu krizotiniba ietekmi uz QT intervālu, pēc vienas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī tika reģistrēta no trim pierakstiem sastāvoša EKG sērija. Pēc automatizētā EKG lasījuma novērtējuma 34 no 1619 (2,1%) pacientiem ar vismaz 1 EKG novērtējumu pēc sākotnējā stāvokļa tika konstatēts QTcF  $\geq 500$  ms, un 79 no 1585 (5,0%) pacientiem ar sākotnēju EKG novērtējumu un vismaz 1 novērtējumu pēc sākotnējā stāvokļa tika novērota QTcF  $\geq 60$  ms palielināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izmantojot maskētus manuālos EKG mērījumus, tika veikts EKG apakšpētījums 52 pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV, kuri saņēma 250 mg krizotiniba divas reizes dienā. Vienpadsmit (21%) pacientiem bija QTcF vērtības palielināšanās no  $\geq 30$  līdz  $< 60$  ms, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un 1 (2%) pacientam bija QTcF vērtības palielināšanās  $\geq 60$  ms, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Maksimālais QTcF  $\geq 480$  ms nebija nevienam pacientam. Centrālās tendences analīze liecināja, ka QTcF izmaiņu no sākotnējā stāvokļa vidējo vērtību pēc mazāko kvadrātu metodes 90% ticamības intervālu visas augšējās robežas visos 2. cikla 1. dienas laika punktos bija  $< 20$  ms. Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā analīze liecināja, ka pastāv saistība starp krizotiniba koncentrāciju plazmā un QTc. Turklāt konstatētā sirds ritma palēnināšanās var būt saistīta ar krizotiniba koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu) ar maksimālo vidējo palēnināšanos 17,8 sitieni minūtē (bpm) pēc 8 stundām 2. cikla 1. dienā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Žurkām un suņiem līdz 3 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novērotā iedarbība uz primāriem mērķa orgāniem bija saistīta ar kuņģa un zarnu traktu (vemšana, izmainītas feces, aizcietējums), asinsrades (kaulu smadzeņu hipocelularitāte), sirds un asinsvadu (jaukto jonu kanālu blokāde, samazināta sirds darbības frekvence un pazemināts asinsspiediens, paaugstināts kreisā kambara diastoles beigu spiediens [LVEDP], QRS kompleksa paplašināšanās un pagarināts PR intervāls, samazināta miokarda kontraktilitāte) vai reproduktīvo sistēmu (pahitēno spermatozoīdu deģenerācija sēkliniekos, atsevišķu šūnu nekrozes olnīcu folikulos). Šo devu līmenis, kas neizraisa nevēlamās blakusparādības (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) bija subterapeitisks vai līdz 1,3 reizēm pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam, pamatojoties uz zemlīknes laukumu (AUC). Citi rezultāti ietvēra ietekmi uz aknām (aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās) un tīklenes funkciju, kā arī potenciālu daudzu orgānu fosfolipidozi bez korelējošas toksicitātes.

Krizotinibs nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā. *In vitro* mikrokodoliņu testā Ķīnas kāmjū olšūnās un *in vitro* hromosomu aberācijas testā cilvēka limfocītos netika konstatēta krizotiniba genotoksicitāte. Citotoksisku koncentrāciju apstākļos cilvēka limfocītos novērots neliels hromosomu strukturālo aberāciju skaita pieaugums. Genotoksicitātes līmenis, kas neizraisa nevēlamās blakusparādības (*No Observed Effect Levels* - NOEL) bija aptuveni 1,8 līdz 2,1 reizes lielāks nekā klīniskā iedarbība cilvēkam, pamatojoties uz AUC.

Krizotiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Lai novērtētu krizotiniba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti specifiski pētījumi ar dzīvniekiem. Tomēr pamatojoties uz datiem, kas iegūti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, tiek uzskatīts, ka krizotinibs var negatīvi ietekmēt reproduktīvo funkciju un fertilitāti cilvēkam. Žurku tēviņiem, kas 28 dienas pēc kārtas saņēma  $\geq 50$  mg/kg krizotiniba dienā (rēķinot pēc AUC, aptuveni 1,1 līdz 1,3 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam), novērotas pārmaiņas reproduktīvajā sistēmā, tajā skaitā pahitēno spermatozoīdu deģenerācija sēkliniekos. Žurku mātītēm, 3 dienas pēc kārtas ievadot

≥500 mg/kg krizotiniba dienā, reproduktīvajā sistēmā, tajā skaitā olnīcu folikulos, konstatēja atsevišķu šūnu nekrozes.

Krizotinibs nebija teratogēns, ievadot grūsnām žurku vai trušu mātītēm. Žurku mātītēm augļa zudums pēc implantācijas palielinājās, lietojot devas ≥ 500 mg/kg/dienā (pēc AUC, aptuveni 0,4 līdz 0,5 reizes pārsniedzot cilvēkam ieteicamo devu), un par nevēlamu blakusparādību tika uzskatīta augļu ķermeņa svara samazināšanās žurkām un trušiem, kuri saņēma attiecīgi 200 un 60 mg/kg/dienā (pēc AUC, aptuveni 1,2 līdz 2,0 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam).

Palēnināta kaulaudu formēšanās augošos garajos kaulos novērota nenobriedušām žurkām, kuras 28 dienas pēc kārtas bija saņēmušas 150 mg/kg vienu reizi dienā (pamatojoties uz AUC, aptuveni 3,3 līdz 3,9 reizes vairāk par klīnisko iedarbību cilvēkam). Cita veida toksicitāte, kas var būt bīstama pediatriem pacientiem, nenobriedušiem dzīvniekiem netika izvērtēta.

Vienā fototoksicitātes *in vitro* pētījumā iegūtie dati liecina, ka krizotinibs var būt fototoksisks.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas

##### Kapsulas sastāvs

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Mikrokristāliskā celuloze  
Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts  
Nātrija cietes glikolāts (A tips)  
Magnija stearāts

##### Kapsulas apvalks

Želatīns  
Titāna dioksīds (E171)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

##### Apdrukas tinte

Šellaka (E904)  
Propilēnglikols (E1520)  
Kālija hidroksīds (E525)  
Melnais dzelzs oksīds (E172)

#### XALKORI 20 mg, 50 mg un 150 mg granulas atveramajās kapsulās

##### *Granulu sastāvs*

Stearilspirts  
Poloksamērs  
Saharoze  
Talks (E553b)  
Hipromeloze (E464)  
Makrogols (E1521)  
Glicerīna monostearāts (E471)  
Vidējas virknes triglicerīdi

#### *Kapsulas apvalks*

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Briljantzilais (E133) vai melnais dzelzs oksīds (E172)

#### *Apdrukas tinte*

Šellaka (E904)

Propilēnglikols (E1520)

Kālija hidroksīds (E525)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas

4 gadi

XALKORI 20 mg, 50 mg un 150 mg granulas atveramajās kapsulās

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

XALKORI 20 mg, 50 mg un 150 mg granulas atveramajās kapsulās

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas

ABPE pudelē ar polipropilēna vāciņu ir 60 cietās kapsulas.

PVH/folijas blisteri. Katrs blisteris satur 10 cietās kapsulas.

Katrā kastītē ir 60 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

XALKORI 20 mg, 50 mg un 150 mg granulas atveramajās kapsulās

XALKORI granulas tiek piegādātas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu (*child resistant* - CR) polipropilēna vāciņu un alumīnija folijas / polietilēna termoindukcijas aizvalcējumu. Pudeles satur 60 atveramās kapsulas.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli, piemēram, kapsulas apvalks granulām atveramajās kapsulās, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Tukšais(-ie) XALKORI granulu kapsulas(-u) apvalks(-i) jāizmet kopā ar sadzīves atkritumiem.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

XALKORI 200 mg cietās kapsulas

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg cietās kapsulas

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās

EU/1/12/793/007

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN  
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

*XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas*  
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Vācija

*XALKORI 20 mg, 50 mg un 150 mg granulas atveramajās kapsulās*  
Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Beļģija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāaskaņo izglītojošā materiāla saturs un formāts ar nacionālo zāļu aģentūru. Izglītojošo materiālu pēdējai apstiprinātai versijai jāatbilst apstiprinātajai produkta informācijai.

Ieviešot zāles tirgū un gan pēc zāļu nonākšanas tirgū RAĪ jānodrošina visi veselības aprūpes speciālisti, kuri izmantos un/vai parakstīs XALKORI, ar izglītojošo materiālu komplektu.

Izglītojošo materiālu komplektā jāiekļauj:

1. Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija.
2. Pacienti domātais buklets (teksts saskaņots ar *CHMP*).
3. Pacienta kartīte (teksts saskaņots ar *CHMP*).

Pacienta informācijas bukletam ir jāsaturs šādi būtiski elementi:

- Īss krizotiniba apraksts un riska mazināšanas rīku nolūks.
- Informācija par to, kā lietot krizotinibu, tai skaitā, ko darīt, ja deva ir izlaista.
- Ar krizotinibu saistītu nopietnu blakusparādību apraksts, tai skaitā, kā tās ārstēt un ka pacientam nekavējoties jāziņo ārstam, ja viņam rodas:
  - o ar pneimonītu/IPS saistītas elpošanas traucējumi,
  - o reibonis, ģībonis, diskomforts krūškurvī vai ar bradikardiju saistīta neregulāra sirdsdarbība, pagarināts QT intervāls un sirds mazspēja,
  - o izmaiņas aknu funkcionālajos izmeklējumus, kas saistīti ar aknu toksicitāti,
  - o redzes izmaiņas, tai skaitā norādījumus, kā izvērtēt redzes simptomus pediātriskajā populācijā,
  - o gremošanas traucējumi, kas saistīti ar kuņģa-zarnu trakta perforāciju.
- Tas, ka ir svarīgi ziņot ārstam, medmāsai vai farmaceitam, ja pacients lieto jebkādas citas zāles.
- Informācija, ka krizotinibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā un ka ārstēšanas laikā ir jālieto droša kontracepcija (ne tikai perorālie kontracepcijas līdzekļi).

Pacienta kartītei ir jāsaturs galvenie elementi, kas apspriesti Pacienta informācijas bukletā. Atdalāmas pacienta kartītes loma/lietošanas mērķis ir parādīt to veselības aprūpes speciālistiem, kas nav pacienta aprūpes komandas locekļi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 200 mg cietās kapsulas  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 200 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

XALKORI 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 200 mg cietās kapsulas  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 200 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

XALKORI 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERIS</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

XALKORI 200 mg cietās kapsulas  
crizotinib

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Pfizer Europe MA EEIG (RAĪ logo veidā)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 250 mg cietās kapsulas  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 250 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

XALKORI 250 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 250 mg cietās kapsulas  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 250 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

XALKORI 250 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 250 mg cietās kapsulas  
crizotinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Pfizer Europe MA EEIG (RAĪ logo veidā)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE PUDELEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās  
crizotinib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 20 mg krizotiniba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 atveramās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Kapsulas nenorīt.

<ievietot QR kodu>

Skenējiet QR kodu, lai iegūtu plašāku informāciju.

URL: [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

XALKORI 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS, QR KODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 20 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 atveramās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Kapsulas nenorīt.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Europe MA EEIG  
1050 Bruxelles  
Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 50 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 atveramās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Kapsulas nenorīt.  
<ievietot QR kodu>  
Skenējiet QR kodu, lai iegūtu plašāku informāciju.  
URL: [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

XALKORI 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS, QR KODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 50 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 atveramās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Kapsulas nenorīt.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Europe MA EEIG  
1050 Bruxelles  
Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 150 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 atveramās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Kapsulas nenorīt.

<ievietot QR kodu>

Skenējiet QR kodu, lai iegūtu plašāku informāciju.

URL: [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

XALKORI 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS, QR KODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās  
crizotinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 150 mg krizotiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 atveramās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Kapsulas nenorīt.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Europe MA EEIG  
1050 Bruxelles  
Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/793/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**XALKORI 200 mg cietās kapsulas**

**XALKORI 250 mg cietās kapsulas**

crizotinib

**Vārdi “Jūs” un “Jūsu” tiek lietoti, lai norādītu gan uz pieaugušo pacientu, gan pediatriskā pacienta aprūpētāju.**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir XALKORI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms XALKORI lietošanas
3. Kā lietot XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt XALKORI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir XALKORI un kādam nolūkam tās lieto**

XALKORI ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu krizotinibu. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušajiem plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi, un kuram raksturīgs specifisks strukturāls pārkārtojums vai defekts gēnā, ko sauc par anaplastisko limfomas kināzi (ALK), vai gēnā, ko sauc par ROS1.

XALKORI var Jums parakstīt sākotnējai slimības ārstēšanai, ja Jums ir plaušu vēzis progresējošā stadijā.

XALKORI var Jums parakstīt tad, ja Jūsu slimība ir progresējošā stadijā, un iepriekš saņemta ārstēšana nav palīdzējusi apturēt Jūsu slimību.

XALKORI var palēnināt vai apturēt plaušu vēža augšanu. Tā ietekmē audzēji var samazināties.

XALKORI lieto, lai ārstētu bērnus un pusaudžus (vecumā no  $\geq 1$  līdz  $< 18$  gadiem) ar vēža veidu, ko sauc par anaplastisko lielšūnu limfomu (ALŠL), vai vēža veidu, ko sauc par iekaisīgu miofibroblastisku audzēju (IMA), kuru raksturo īpaši pārkārtojumi jeb defekts gēnā, ko sauc par anaplastiskās limfomas kināzi (ALK).

XALKORI var parakstīt bērniem un pusaudžiem, lai ārstētu ALŠL, ja iepriekšēja ārstēšana nav palīdzējusi apturēt slimību.

XALKORI var parakstīt bērniem un pusaudžiem, lai ārstētu IMA, ja operācija nav palīdzējusi apturēt slimību.

Tikai ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, drīkst dot Jums šīs zāles un uzraudzīt Jūs. Ja Jums ir jebkādi jautājumi par XALKORI iedarbību vai par to, kāpēc šīs zāles Jums parakstītas, jautāiet savam ārstam.

## 2. Kas Jums jāzina pirms XALKORI lietošanas

### Nelietojiet XALKORI šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret krizotinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms XALKORI lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība;
- ja Jums jebkad bijušas kādas citas plaušu slimības. Daži plaušu bojājumi, lietojot XALKORI, var pasliktināties, jo ārstēšanās laikā XALKORI var izraisīt plaušu iekaisumu. Tā izpausmes var būt līdzīgas plaušu vēža radītajiem simptomiem. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums parādās jauni vai pasliktinās esošie simptomi, tajā skaitā apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai klepus ar vai bez krēpām, vai drudzis;
- ja Jums teikts, ka Jums ir izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), proti, pagarināts QT intervāls;
- ja Jums ir samazināta sirdsdarbības frekvence;
- ja Jums jebkad ir bijušas kuņģa vai zarnu patoloģijas, piemēram, plīsums (perforācija), vai arī, ja Jums ir stāvokļi, kas izraisa iekaisumu vēdera dobumā (divertikulīts), vai Jūsu vēdera dobumā ir izplatījies vēzis (metastāzes);
- ja Jums ir redzes traucējumi (gaismas zibšņi acu priekšā, neskaidra redze, dubultošanās);
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs pašlaik lietojat kādas no zālēm, kas norādītas sadaļā „Citas zāles un XALKORI”.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam.

Tūlīt pēc XALKORI lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir stipras sāpes kuņģī vai vēderā, drudzis, drebuļi, elpas trūkums, ātra sirdsdarbība, daļējs vai pilnīgs redzes zudums (vienā vai abās acīs) vai izmaiņas vēdera izejā.

Lielākā daļa no pieejamās informācijas ir par pieaugušajiem pacientiem ar ALK-pozitīvu vai ROS1 pozitīvu, specifiskā histoloģiskā tipa NSSPV (adenokarcinomu). Pieejama ierobežota informācija par citiem histoloģiskiem tiem.

### Bērni un pusaudži

Zāļu lietošanas ieteikums nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā neattiecas uz bērniem un pusaudžiem. XALKORI ir jālieto bērniem un pusaudžiem pieaugušo uzraudzībā.

### Citas zāles un XALKORI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot ārstniecības augu līdzekļus un zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

XALKORI izraisīto blakusparādību risku var paaugstināt šādas zāles:

- klaritromicīns, telitromicīns, eritromicīns – antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- atazanavīrs, ritonavīrs, kobicistats, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai.

XALKORI iedarbību var pavājināt šādas zāles:

- fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls – pretepilepsijas līdzekļi, ko lieto krampju lēkmju novēršanai;
- rifabutīns un rifampicīns, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu valsts līdzeklis, ko lieto depresijas ārstēšanai.

XALKORI var pastiprināt šādu zāļu izraisītās blakusparādības:

- alfentanils un citi īslaicīgas darbības opiāti, piemēram, fentanils (pretsāpju līdzekļi, ko lieto ķirurģisku procedūru laikā);
- hinidīns, digoksīns, dizopiramīds, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds, verapamils, diltiazems, ko lieto sirds slimību ārstēšanai;
- zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, ko sauc par bēta blokatoriem, piemēram, atenolols, propranolols, labetalols;
- pimozijs, ko lieto garīgu slimību ārstēšanai;
- metformīns, ko lieto cukura diabēta ārstēšanai;
- prokaīnamīds, ko lieto sirds aritmijas ārstēšanai;
- cisaprīds, ko lieto kuņģa darbības traucējumu novēršanai;
- ciklosporīns, sirolīms un takrolīms, ko lieto pacientiem ar transplantētiem orgāniem;
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns), ko lieto migrēnas ārstēšanai;
- dabigatrans – antikoagulants, ko lieto, lai palēninātu asins recēšanu;
- kolhicīns, ko lieto podagras ārstēšanai;
- pravastatīns, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- klonidīns un guanfacīns, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- meflohīns, ko lieto malārijas profilaksei;
- pilokarpīns, ko lieto glaukomas ārstēšanai (smaga acu slimība);
- antiholīnesterāzes, ko lieto muskuļu funkciju atjaunošanai;
- antipsihotiskie līdzekļi, ko lieto garīgu slimību ārstēšanai;
- moksifloksacīns, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- metadons, ko lieto sāpju mazināšanai vai opiātu atkarības ārstēšanai;
- bupropions, ko lieto depresijas ārstēšanai un smēķēšanas pārtraukšanai;
- efavirenzs, raltegravīrs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- irinotekāns, ko lieto taisnās zarnas un resnās zarnas vēža ārstēšanai;
- morfīns, ko lieto akūtu sāpju vai vēža radītu sāpju ārstēšanai;
- naloksons, ko lieto opiātu atkarības ārstēšanai vai šo zāļu atcelšanai.

XALKORI lietošanas laikā jāizvairās no šo zāļu lietošanas.

### **Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi**

Ja Jūs lietojat XALKORI vienlaicīgi ar kontracepcijas tabletēm, kontracepcijas tabletes var būt neefektīvas.

### **XALKORI kopā ar uzturu un dzērienu**

Jūs varat lietot XALKORI kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm, taču ārstēšanās laikā ar XALKORI jāizvairās dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus, jo tad var mainīties XALKORI daudzums Jūsu organismā.

### **Aizsardzība pret sauli**

Izvairieties no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā. XALKORI var padarīt Jūsu ādu jutīgu pret sauli (fotosensitivitāte), un Jums var ātrāk rasties saules apdegums. Ja ārstēšanas ar XALKORI laikā Jums ir jāuzturas saules gaismā, Jums ir jāvalkā aizsargājošs apģērbs un/vai jālieto saules aizsargkrēms, kas pārklāj Jūsu ādu, lai pasargātu no saules apdegumiem.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai Jums iespējama grūtniecības iestāšanās, vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

XALKORI lietošanas laikā sievietēm jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāizvairās kļūt par bērna tēvu, jo XALKORI var kaitēt zīdainim. Ja personai, kura lieto šīs zāles, var iestāties grūtniecība vai šī persona var kļūt par tēvu, ārstēšanās laikā un vēl vismaz 90 dienas pēc ārstēšanās

beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi var būt neefektīvi XALKORI lietošanas laikā.

XALKORI lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. XALKORI var kaitēt ar krūti barotam zīdaiņim.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tā kā pacientiem, kuri lieto XALKORI, var būt redzes traucējumi, reibonis vai nogurums, Jums jābūt īpaši uzmanīgiem, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus.

### **XALKORI satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 200 mg vai 250 mg kapsulā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot XALKORI 200 mg un 250 mg cietās kapsulas**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva pieaugušajiem ar NSŠPV ir viena 250 mg kapsula divas reizes dienā (kopā 500 mg), lietojot iekšķīgi.
- Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA ir 280 mg/m<sup>2</sup> iekšķīgi divas reizes dienā. Ieteicamo devu aprēķinās bērna ārsts, un tā ir atkarīga no bērna ķermeņa virsmas laukuma (KVL). Maksimālā dienas deva bērniem un pusaudžiem nedrīkst pārsniegt 1000 mg. XALKORI ir jālieto pieaugušo uzraudzībā.
- Lietojiet vienu ieteicamo devu no rīta un vienu vakarā.
- Lietojiet kapsulas katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā.
- Kapsulas var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā; izvairieties lietot greipfrūtus.
- Kapsula jānorij vesela, to nedrīkst sasmalcināt, šķīdināt vai atvērt.

Ja nepieciešams, Jūsu ārsts var izlemt samazināt iekšķīgi lietojamo devu. Jūsu ārsts var nolemt pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar XALKORI, ja nepanesat šīs zāles.

### **Ja esat lietojis XALKORI vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis vairāk kapsulu nekā nepieciešams, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

### **Ja esat aizmirsis lietot XALKORI**

Ja esat aizmirsis lietot kapsulu, tālākā rīcība ir atkarīga no tā, pēc cik ilga laika jālieto nākamā deva.

- Ja līdz nākamajai devai ir **6 stundas vai vairāk**, lietojiet izlaisto kapsulu, tiklīdz atceraties. Nākamo kapsulu lietojiet parastajā laikā.
- Ja līdz nākamajai devai ir palicis **mazāk par 6 stundām**, izlaidiet aizmirsto devu. Nākamo kapsulu lietojiet parastajā laikā.

Nākošajā vizītē pie ārsta pastāstiet par izlaisto devu.

Nelietojiet dubultu devu (divas kapsulas vienlaicīgi), lai aizvietotu aizmirsto kapsulu.

Ja Jums rodas vemšana pēc XALKORI lietošanas, nelietojiet papildu devu, bet lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

### **Ja pārtraucat lietot XALKORI**

Svarīgi XALKORI lietot katru dienu - tik ilgi, cik ārsts Jums parakstījis. Ja nevarat lietot šīs zāles atbilstoši ārsta norādījumiem vai Jums šķiet, ka ārstēšana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Lai gan ne visas nevēlamās blakusparādības, kas tika noteiktas pieaugušajiem, ir novērotas bērniem un pusaudžiem ar ALŠL vai IMA, ir jāņem vērā, ka bērniem ar ALŠL vai IMA var izpausties tās pašas blakusparādības, kādas bija pieaugušajiem pacientiem ar plaušu vēzi.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, ja Jums ir kāda no zemāk minētajām smagajām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu „Kas Jums jāzina pirms XALKORI lietošanas”):

- **Aknu mazspēja**  
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs jūtaties vairāk noguris nekā parasti, ja Jūsu āda un acu baltumi paliek dzeltenī, urīns kļūst tumšs vai brūns (tējas krāsā), ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai samazināta ēstgriba, ja Jums ir sāpes vēdera labajā pusē, ja Jums ir nieze vai, ja Jums zilumi rodas vieglāk nekā parasti. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību, un, ja rezultāti ir izmainīti, Jūsu ārsts var izlemt samazināt XALKORI devu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu.
- **Iekaisums plaušās**  
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir apgrūtināta elpošana, it īpaši, ja tas ir saistīts ar klepu vai drudzi.
- **Samazināts balto asins šūnu skaits (ieskaitot neitrofilos leukocītus)**  
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas drudzis vai infekcija. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, un, ja analīzēs ir izmaiņas, ārsts var izlemt samazināt XALKORI devu.
- **Reibšanas sajūta, ģībonis vai nepatīkama sajūta krūšu kurvī**  
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi, kas varētu liecināt par sirds elektriskās aktivitātes traucējumiem (redzami elektrokardiogrammā) vai izmainītu sirds ritmu. Jūsu ārsts var veikt elektrokardiogrammu, lai pārbaudītu, vai XALKORI lietošanas laikā nav radušies sirdsdarbības traucējumi.
- **Daļējs vai pilnīgs redzes zudums vienā vai abās acīs**  
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jauni redzes traucējumi, redzes zudums vai jebkādi redzes traucējumi, piemēram, redzes pasliktināšanās vienā vai abās acīs. Ārsts var uz laiku vai pilnīgi pārtraukt XALKORI terapiju un nosūtīt Jūs uz konsultāciju pie oftalmologa.

Bērniem un pusaudžiem, kuri lieto XALKORI, lai ārstētu ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA: pirms XALKORI lietošanas uzsākšanas un 1 mēnesi pēc XALKORI lietošanas uzsākšanas ārstam ir Jūs jānosūta uz konsultāciju pie oftalmologa, lai pārbaudītu redzi. XALKORI terapijas laikā Jums jāpārbauda redze ik pēc 3 mēnešiem vai biežāk, ja rodas jauni redzes traucējumi.

- **Smagi kuņģa un zarnu darbības traucējumi bērniem un pusaudžiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA**

XALKORI var izraisīt smagu caureju, sliktu dūšu vai vemšanu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja XALKORI terapijas laikā rodas problēmas ar norīšanu, vemšanu vai caureju. Ja nepieciešams, ārsts var Jums dot zāles, kas novērš vai ārstē caureju, sliktu dūšu un vemšanu. Ja rodas smagi simptomi, ārsts var Jums ieteikt dzert vairāk šķidrumu vai parakstīt elektrolītu papildinājumus vai cita veida uztura atbalstu.

**Citas XALKORI blakusparādības pieaugušajiem ar NSŠPV var būt šādas.**

*Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- redzes traucējumi (gaismas zibšņi acu priekšā, neskaidra redze, jutība pret gaismu, apduļķojumi vai redzes dubultošanās, ko bieži novēro drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas ar XALKORI);
- kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā vemšana, caureja, slikta dūša;
- tūska (liekā šķidruma uzkrāšanās ķermeņa audos, izraisot pietūkumu rokās un kājās);
- aizcietējumi;
- patoloģiskas izmaiņas aknās, ko uzrāda asins analīzes;
- samazināta ēstgriba;
- nogurums;
- reibonis;
- neiropātija (nejūtīgums vai adatiņu durstīšanas sajūta locītavās vai ekstremitātēs);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sāpes vēderā;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija);
- izsitumi uz ādas;
- palēnināta sirdsdarbība.

*Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):*

- gremošanas traucējumi;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (var norādīt uz nepietiekamu nieru darbību);
- sārmainās fosfatāzes (enzīma, kas norāda uz orgānu — īpaši aknu, aizkuņģa dziedzera, kaulu, vairogdziedzera vai žultspūšļa — darbības traucējumiem vai orgānu bojājumu) līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- hipofosfatēmija (zems fosfātu līmenis asinīs, kas var radīt apjukumu vai muskuļu vājumu);
- šķidrumu saturoši, slēgti veidojumi nierēs (nieru cistas);
- ģībonis;
- barības vada iekaisums;
- testosterona (vīrišķā dzimumhormona) līmeņa samazināšanās asinīs;
- sirds mazspēja.

*Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):*

- plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās;
- jutība pret saules gaismu (fotosensitivitāte);
- izmaiņas asins analīzēs, kas var liecināt par muskuļu bojājumiem (paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis).

**Citas XALKORI blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA var būt šādas.**

*Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- izmaiņas aknu funkcijas izmeklējumos;
- redzes traucējumi (gaismas zibšņi acu priekšā, neskaidra redze, jutība pret gaismu, apduļķojumi vai redzes dubultošanās, ko bieži novēro drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas ar XALKORI);
- sāpes vēderā;

- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (var norādīt uz nepietiekamu nieru darbību);
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- mazs trombocītu skaits asins analīzēs (var paaugstināt asiņošanas un zilumu risku);
- nogurums;
- samazināta ēstgriba;
- aizcietējums;
- tūska (liekā šķidruma uzkrāšanās ķermeņa audos, izraisot pietūkumu rokās un kājās);
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes (enzīma, kas norāda uz orgānu – īpaši aknu, aizkuņģa dziedzera, kaulu, vairogdziedzera vai žultspūšļa – darbības traucējumiem vai bojājumu) līmenis asinīs
- neiropātija (nejūtīgums vai adatiņu durstīšanas sajūta locītavās vai ekstremitātēs);
- reibonis;
- gremošanas traucējumi;
- garšas izmaiņas;
- hipofosfatēmija (zems fosfātu līmenis asinīs, kas var izraisīt apjukumu vai muskuļu vājumu).

*Biežas blakusparādības* (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi uz ādas;
- barības vada iekaisums.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt XALKORI**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles vai blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts, vai redzams, ka kāds tās ir aiztīcis.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko XALKORI satur**

- XALKORI aktīvā viela ir krizotinibs.  
XALKORI 200 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 200 mg krizotiniba.  
XALKORI 250 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 250 mg krizotiniba.
- Citas sastāvdaļas ir (skatīt arī 2. punktu “XALKORI satur nātriju”):  
*Kapsulas saturā:* koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts, nātrija cietes glikolāts (A tips), magnija stearāts.  
*Kapsulas apvalkā:* želatīns, titāna dioksīds (E171) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).  
*Apdrukas tinte:* šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds (E525) un melnais dzelzs oksīds (E172).

### **XALKORI ārējais izskats un iepakojums**

XALKORI 200 mg ir cietas želatīna kapsulas ar rozā vāciņu un baltu korpusu, kurām ar melnu tinti uz vāciņa uzdrukāts „Pfizer” un uz korpusa – „CRZ 200”.

XALKORI 250 mg ir cietas želatīna kapsulas ar rozā vāciņu un korpusu, kurām ar melnu tinti uz vāciņa uzdrukāts „Pfizer” un uz korpusa – „CRZ 250”.

Tās ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 60 cietajām kapsulām un plastmasas pudelēs pa 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**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

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās**  
**XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās**  
**XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās**  
crizotinib

**Vārdi “Jūs” un “Jūsu” tiek lietoti, lai norādītu gan uz pacientu, gan pediatriskā pacienta aprūpētāju.**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir XALKORI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms XALKORI lietošanas
3. Kā dot XALKORI granulas attaisāmajās kapsulās
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt XALKORI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

### **1. Kas ir XALKORI un kādam nolūkam tās lieto**

XALKORI ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu krizotinibu. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušajiem plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi, un kuram raksturīgs specifisks strukturāls pārkārtojums vai defekts gēnā, ko sauc par anaplastisko limfomas kināzi (ALK), vai gēnā, ko sauc par ROS1.

XALKORI lieto, lai ārstētu bērnus un pusaudžus (vecumā no  $\geq 1$  līdz  $< 18$  gadiem) ar vēža veidu, ko sauc par anaplastisko lielšūnu limfomu (ALŠL), vai vēža veidu, ko sauc par iekaisīgu miofibroblastisku audzēju (IMA), kuru raksturo īpaši pārkārtojumi jeb defekts gēnā, ko sauc par anaplastiskās limfomas kināzi (ALK).

XALKORI var parakstīt bērniem un pusaudžiem, lai ārstētu ALŠL, ja iepriekšēja ārstēšana nav palīdzējusi apturēt slimību.

XALKORI var parakstīt bērniem un pusaudžiem, lai ārstētu IMA, ja operācija nav palīdzējusi apturēt slimību.

Tikai ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, drīkst dot Jums šīs zāles un uzraudzīt Jūs. Ja Jums ir jebkādi jautājumi par XALKORI iedarbību vai par to, kāpēc šīs zāles Jums parakstītas, jautāiet savam ārstam.

## 2. Kas Jums jāzina pirms XALKORI lietošanas

### Nelietojiet XALKORI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret krizotinību vai kādu citu (6. punktā “Ko XALKORI satur” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms XALKORI lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība;
- ja Jums jebkad bijušas kādas plaušu slimības. Daži plaušu bojājumi, lietojot XALKORI, var pasliktināties, jo ārstēšanās laikā XALKORI var izraisīt plaušu iekaisumu. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums parādās jauni vai pasliktinās esošie simptomi, tajā skaitā apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai klepus ar vai bez krēpām, vai drudzis;
- ja Jums teikts, ka elektrokardiogrammā (EKG) Jums ir konstatēti sirdsdarbības traucējumi, proti, pagarināts QT intervāls;
- ja Jums ir samazināta sirdsdarbības frekvence;
- ja Jums jebkad ir bijušas kuņģa vai zarnu patoloģijas, piemēram, plīsums (perforācija), vai arī, ja Jums ir stāvokļi, kas izraisa iekaisumu vēdera dobumā (divertikulīts), vai Jūsu vēdera dobumā ir izplatījušies vēzis (metastāzes);
- ja Jums ir redzes traucējumi (gaismas zibšņi acu priekšā, neskaidra redze un redzes dubultošanās);
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs pašlaik lietojat kādas no zālēm, kas norādītas sadaļā “Citas zāles un XALKORI”.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam.

Tūlīt pēc XALKORI lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir stipras sāpes kuņģī vai vēdera dobumā, drudzis, drebuļi, elpas trūkums, ātra sirdsdarbība, daļējs vai pilnīgs redzes zudums (vienā vai abās acīs) vai izmaiņas vēdera izejā.

### Bērni un pusaudži

Zāļu lietošanas ieteikums nesīksūnu plaušu vēža gadījumā neattiecas uz bērniem un pusaudžiem. Nedodiet šīs zāles bērniem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA, kuri jaunāki par 1 gadu. XALKORI jālieto bērniem un pusaudžiem pieaugušo uzraudzībā.

### Citas zāles un XALKORI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis(-usi) vai varētu lietot, ieskaitot ārstniecības augu līdzekļus un zāles, ko var iegādāties bez receptes.

XALKORI izraisīto blakusparādību risku var paaugstināt šādas zāles:

- klaritromicīns, telitromicīns, eritromicīns — antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- atazanavīrs, ritonavīrs, kobicistats, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai.

XALKORI iedarbību var pavājināt šādas zāles:

- fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls — pretepilepsijas līdzekļi, ko lieto krampju lēkmju novēršanai;
- rifabutīns un rifampicīns, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) — augu valsts līdzeklis, ko lieto depresijas ārstēšanai.

XALKORI var pastiprināt šādu zāļu izraisītās blakusparādības:

- alfentanils un citi īslaicīgas darbības opiāti, piemēram, fentanils (pretsāpju līdzekļi, ko lieto ķirurģisku procedūru laikā);

- hinidīns, digoksīns, dizopiramīds, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds, verapamils, diltiazems, ko lieto sirds slimību ārstēšanai;
- zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, ko sauc par bēta blokatoriem, piemēram, atenolols, propranolols, labetalols;
- pimoazīds, ko lieto garīgu slimību ārstēšanai;
- metformīns, ko lieto cukura diabēta ārstēšanai;
- prokaīnamīds, ko lieto sirds aritmijas ārstēšanai;
- cisaprīds, ko lieto kuņģa darbības traucējumu novēršanai;
- ciklosporīns, sirolīms un takrolīms, ko lieto pacientiem ar transplantētiem orgāniem;
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns), ko lieto migrēnas ārstēšanai;
- dabigatrans — antikoagulants, ko lieto, lai palēninātu asins recēšanu;
- kolhicīns, ko lieto podagras ārstēšanai;
- pravastatīns, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- klonidīns un guanfacīns, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- meflohīns, ko lieto malārijas profilaksei;
- pilokarpīns, ko lieto glaukomas ārstēšanai (smaga acu slimība);
- antiholīnesterāzes, ko lieto muskuļu funkciju atjaunošanai;
- antipsihotiskie līdzekļi, ko lieto garīgu slimību ārstēšanai;
- moksifloksacīns, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- metadons, ko lieto sāpju mazināšanai vai opiātu atkarības ārstēšanai;
- bupropions, ko lieto depresijas ārstēšanai un smēķēšanas pārtraukšanai;
- efavirenzs, raltegravīrs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- irinotekāns — ķīmijterapijas zāles, ko lieto taisnās zarnas un resnās zarnas vēža ārstēšanai;
- morfīns, ko lieto akūtu sāpju vai vēža radītu sāpju ārstēšanai;
- naloksons, ko lieto opiātu atkarības ārstēšanai vai šo zāļu atcelšanai.

XALKORI lietošanas laikā jāizvairās no šo zāļu lietošanas.

### **Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi**

Ja Jūs lietojat XALKORI vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem, šie līdzekļi var būt neefektīvi.

### **XALKORI kopā ar uzturu un dzērienu**

Jūs varat lietot XALKORI pēc ēdienreizes vai tukšā dūšā. Nekaisiet XALKORI granulas uz ēdiena. Ārstēšanās laikā ar XALKORI jāizvairās dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtus, jo tad var mainīties XALKORI daudzums Jūsu organismā.

### **Aizsardzība pret sauli**

Izvairieties no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā. XALKORI var padarīt Jūsu ādu jutīgu pret sauli (fotosensitivitāte), un Jums var ātrāk rasties saules apdegums. Ja ārstēšanas ar XALKORI laikā Jums ir jāuzturas saules gaismā, Jums jāvalkā aizsargājošs apģērbs un/vai jālieto saules aizsargkrēms, kas pārklāj Jūsu ādu, lai pasargātu no saules apdegumiem.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai Jums iespējama grūtniecības iestāšanās, vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

XALKORI lietošanas laikā sievietēm jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāizvairās kļūt par bērna tēvu, jo šīs zāles var kaitēt zīdaiņim. Ja personai, kura lieto šīs zāles, var iestāties grūtniecība vai šī persona var kļūt par tēvu, ārstēšanās laikā un vēl vismaz 90 dienas pēc ārstēšanās beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi var būt neefektīvi XALKORI lietošanas laikā.

XALKORI lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. XALKORI var kaitēt ar krūti barotam zīdaiņim.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tā kā pacientiem, kuri lieto XALKORI, var būt redzes traucējumi, reibonis vai nogurums, Jums jābūt īpaši uzmanīgiem, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus.

### **XALKORI satur saharozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā dot XALKORI granulas atveramajās kapsulās**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA ir 280 mg/m<sup>2</sup> iekšķīgi divas reizes dienā. Ieteicamo devu aprēķinās bērna ārsts, un tā ir atkarīga no bērna lieluma (ķermeņa virsmas laukuma (KVL)). Maksimālā dienas deva bērniem un pusaudžiem nedrīkst pārsniegt 1000 mg. XALKORI jālieto pieaugušo uzraudzībā.
- Dodiet vienu ieteicamo devu no rīta un vienu vakarā.
- Dodiet granulas katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā.
- Granulas jāieliek mutē, un tās nedrīkst sasmalcināt, košļāt vai uzkaisīt uz ēdiena.
- Kapsulas apvalku nedrīkst norīt.

### **Lietošanas veids**

Sīkākus norādījumus par XALKORI granulu došanu pacientiem skatīt 7. punktā „Lietošanas norādījumi” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

- Turiet kapsulu tā, lai uzraksts “Pfizer” atrodas augšpusē, un viegli uzsitiet pa kapsulu, lai pārlicinātos, ka visas granulas atrodas kapsulas apakšdaļā.
- Viegli saspiediet kapsulas apakšējo galu.
- Pagriežot noņemiet kapsulas augšdaļu.
- Ieberiet granulas tieši bērna mutē VAI ieberiet granulas karotē vai zāļu trauciņā un pēc tam bērna mutē.
- Viegli uzsitiet pa attaisīto kapsulu, lai pārlicinātos, ka ir iedotas visas granulas.
- Ja visu devu nevar izlietot vienā reizē, dodiet to pa daļām, līdz ir izlietota visa deva.
- Tūlīt pēc zāļu lietošanas iedodiet padzerties ūdeni, lai pārlicinātos, ka visas granulas ir norītas.
- Pēc granulu norīšanas var dot citus šķidrumus vai ēdienu, izņemot greipfrūtu sulu un greipfrūtu.

Ja nepieciešams, Jūsu ārsts var izlemt samazināt iekšķīgi lietojamo devu. Jūsu ārsts var nolemt pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar XALKORI, ja nepanesat šīs zāles.

### **Ja esat lietojis(-usi) XALKORI vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis vairāk kapsulu nekā nepieciešams, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

### **Ja esat aizmirsis lietot XALKORI**

Ja esat aizmirsis lietot kapsulu, tālākā rīcība ir atkarīga no tā, pēc cik ilga laika jālieto nākamā deva.

- Ja līdz nākamajai devai ir **6 stundas vai vairāk**, lietojiet izlaisto kapsulu, tiklīdz atceraties. Nākamo kapsulu lietojiet parastajā laikā.
- Ja līdz nākamajai devai ir palicis **mazāk par 6 stundām**, izlaidiet aizmirsto kapsulu. Nākamo kapsulu lietojiet parastajā laikā.

Nākošajā vizītē pie ārsta pastāstiet par izlaisto devu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu.

Ja Jums rodas vemšana pēc XALKORI devas lietošanas, nelietojiet papildu devu, bet lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

### **Ja pārtraucat lietot XALKORI**

Svarīgi XALKORI lietot katru dienu — tik ilgi, cik ārsts Jums parakstījis. Ja nevarat lietot šīs zāles atbilstoši ārsta norādījumiem vai Jums šķiet, ka ārstēšana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Lai gan ne visas nevēlamās blakusparādības, kas tika noteiktas pieaugušajiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), ir novērotas bērniem un pusaudžiem ar ALŠL vai IMA, jāņem vērā, ka bērniem ar ALŠL vai IMA var izpausties tās pašas blakusparādības, kādas bija pieaugušajiem pacientiem ar plaušu vēzi.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu, ja Jums ir kāda no zemāk minētajām smagajām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms XALKORI lietošanas”).

- **Aknu mazspēja**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs jūtaties vairāk noguris nekā parasti, ja Jūsu āda un acu baltumi paliek dzelteni, urīns kļūst tumšs vai brūns (tējas krāsā), ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai samazināta apetīte, ja Jums ir sāpes vēdera labajā pusē, ja Jums ir nieze vai, ja Jums zilumi rodas vieglāk nekā parasti. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību, un, ja rezultāti ir izmainīti, Jūsu ārsts var izlemt samazināt XALKORI devu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

- **Iekaisums plaušās**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir apgrūtināta elpošana, it īpaši, ja tas ir saistīts ar klepu vai drudzi.

- **Samazināts balto asins šūnu skaits (ieskaitot neitrofilos leukocītus)**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas drudzis vai infekcija. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, un, ja analīzēs ir izmaiņas, ārsts var izlemt samazināt XALKORI devu.

- **Reibšanas sajūta, ģibonis vai nepatīkama sajūta krūšu kurvī**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi, kas varētu liecināt par sirds elektriskās aktivitātes traucējumiem (redzami elektrokardiogrammā) vai izmainītu sirds ritmu. Jūsu ārsts var veikt elektrokardiogrammu, lai pārbaudītu, vai XALKORI lietošanas laikā nav radušies sirdsdarbības traucējumi.

- **Daļējs vai pilnīgs redzes zudums vienā vai abās acīs**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jauni redzes traucējumi, redzes zudums vai jebkādi redzes traucējumi, piemēram, redzes pasliktināšanās vienā vai abās acīs. Ārsts var uz laiku vai pilnīgi pārtraukt XALKORI terapiju un nosūtīt Jūs uz konsultāciju pie oftalmologa.

Bērniem un pusaudžiem, kuri lieto XALKORI, lai ārstētu ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA: pirms XALKORI lietošanas uzsākšanas un 1 mēnesi pēc XALKORI lietošanas uzsākšanas ārstam Jūs jānosūta uz konsultāciju pie oftalmologa, lai pārbaudītu redzi. XALKORI terapijas laikā Jums jāpārbauda redze ik pēc 3 mēnešiem vai biežāk, ja rodas jauni redzes traucējumi.

- **Smagi kuņģa un zarnu darbības traucējumi bērniem un pusaudžiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA**

XALKORI var izraisīt smagu caureju, slikto dūšu vai vemšanu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja XALKORI terapijas laikā rodas problēmas ar norīšanu, vemšana vai caureja. Ja nepieciešams, ārsts var Jums dot zāles, kas novērš vai ārstē caureju, slikto dūšu un vemšanu. Ja rodas smagi simptomi, ārsts var Jums ieteikt dzert vairāk šķidrumu vai parakstīt elektrolītu papildinājumus vai cita veida uztura atbalstu.

**Citas pieaugušajiem ar NSŠPV novērotās XALKORI blakusparādības ir aprakstītas tālāk.**

*Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- redzes traucējumi (gaismas zibšņi acu priekšā, neskaidra redze, jutība pret gaismu, apdulķojumi vai redzes dubultošanās, ko bieži novēro drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas ar XALKORI);
- kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā vemšana, caureja, slikta dūša;
- tūska (liekā šķidruma uzkrāšanās ķermeņa audos, izraisot pietūkumu rokās un kājās);
- aizcietējums;
- patoloģiskas izmaiņas aknās, ko uzrāda asins analīzes;
- samazināta apetīte;
- nogurums;
- reibonis;
- neiropātija (nejūtīgums vai adatiņu durstīšanas sajūta locītavās vai ekstremitātēs);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sāpes vēdera dobumā;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs (anēmija);
- izsitumi uz ādas;
- palēnināta sirds darbība.

*Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):*

- gremošanas traucējumi;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (var norādīt uz nepietiekamu nieru darbību);
- sārmainās fosfatāzes (enzīma, kas norāda uz orgānu — īpaši aknu, aizkuņģa dziedzera, kaulu, vairogdziedzera vai žultspūšļa — darbības traucējumiem vai bojājumu) līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- hipofosfatēmija (zems fosfātu līmenis asinīs, kas var radīt apjukumu vai muskuļu vājumu);
- šķidrumu saturoši, slēgti veidojumi nierēs (nieru cistas);
- ģībonis;
- barības vada iekaisums;
- testosterona (vīrišķā dzimumhormona) līmeņa samazināšanās asinīs;
- sirds mazspēja.

*Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):*

- plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās;
- jutība pret saules gaismu (fotosensitivitāte);
- izmaiņas asins analīzēs, kas var liecināt par muskuļu bojājumiem (paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis).

**Citas bērniem un pusaudžiem ar ALK pozitīvu ALŠL vai ALK pozitīvu IMA XALKORI blakusparādības ir aprakstītas tālāk.**

*Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- patoloģiskas izmaiņas aknās, ko uzrāda asins analīzes;
- redzes traucējumi (gaismas zibšņi acu priekšā, neskaidra redze, jutība pret gaismu, apduļķojumi vai redzes dubultošanās, ko bieži novēro drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas ar XALKORI);
- sāpes vēdera dobumā;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (var norādīt uz nepietiekamu nieru darbību);
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- mazs trombocītu skaits asins analīzēs (var paaugstināt asiņošanas un zilumu risku);
- nogurums;
- samazināta apetīte;
- aizcietējums;
- tūska (liekā šķidruma uzkrāšanās ķermeņa audos, izraisot pietūkumu rokās un kājās);
- sārmainās fosfatāzes (enzīma, kas norāda uz orgānu — īpaši aknu, aizkuņģa dziedzera, kaulu, vairogdziedzera vai žultspūšļa — darbības traucējumiem vai bojājumu) līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- neiropātija (nejuūtīgums vai adatiņu durstīšanas sajūta locītavās vai ekstremitātēs);
- reibonis;
- gremošanas traucējumi;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- hipofosfatēmija (zems fosfātu līmenis asinīs, kas var izraisīt apjukumu vai muskuļu vājumu).

*Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):*

- izsitumi uz ādas;
- barības vada iekaisums.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt XALKORI**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts, vai redzams, ka kāds tās ir aiztīcis.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Izmetiet tukšo XALKORI iekšķīgi lietojamo granulu kapsulas(-u) apvalku(-s) sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko XALKORI satur**

- XALKORI aktīvā viela ir krizotinibs.  
XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās: katra kapsula satur 20 mg krizotiniba.  
XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās: katra kapsula satur 50 mg krizotiniba.

XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās: katra kapsula satur 150 mg krizotiniba.

- Citas sastāvdaļas ir norādītas tālāk (skatīt arī 2. punktu „XALKORI satur nātriju”).  
*Granulu saturā:* stearilspirts, poloksamērs, saharoze, talks (E553b), hipromeloze (E464), makrogols (E1521), glicerilmonostearāts (E471), vidējas virknes triglicerīdi.  
*Kapsulas apvalkā:* želatīns, titāna dioksīds (E171), briljantzilais (E133) vai melnais dzelzs oksīds (E172).  
*Apdrukas tinte:* šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds (E525), melnais dzelzs oksīds (E172).

### **XALKORI ārējais izskats un iepakojums**

XALKORI granulas ir baltas vai pelēkbaltas, iepildītas atveramās kapsulās.

XALKORI 20 mg granulas atveramajās kapsulās sastāv no gaiši zila vāciņa, uz kura ar melnu tinti ir uzdrukāts “Pfizer”, un balta korpusa, uz kura ar melnu tinti ir uzdrukāts “CRZ 20”.

XALKORI 50 mg granulas atveramajās kapsulās sastāv no pelēka vāciņa, uz kura ar melnu tinti ir uzdrukāts “Pfizer”, un gaiši pelēka korpusa, uz kura ar melnu tinti ir uzdrukāts “CRZ 50”.

XALKORI 150 mg granulas atveramajās kapsulās sastāv no gaiši zila vāciņa, uz kura ar melnu tinti ir uzdrukāts “Pfizer”, un gaiši zila korpusa, uz kura ar melnu tinti ir uzdrukāts “CRZ 150”.

Tās ir pieejamas plastmasas pudelēs pa 60 atveramajām kapsulām.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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

**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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm un informācija dažādās valodās ir pieejama, ar mobilo ierīci skenējot QR kodu, kas norādīts uz kartona kastītes ārējās virsmas.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

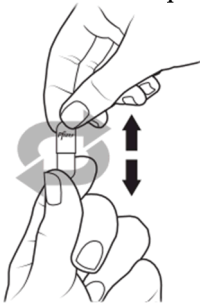
**7. Lietošanas norādījumi**

Pirms lietot XALKORI granulas atveramajās kapsulās, lūdzu, izlasiet visu 7. punktu.

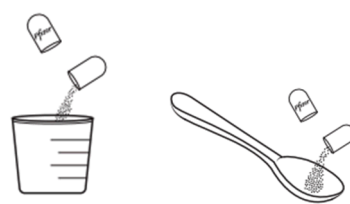
**Piederumi, kas nepieciešami XALKORI granulu iedošanai:**

- XALKORI granulas kapsulā(-s), atbilstoši ārsta norādījumiem.
- Pēc izvēles - lietotāja karote vai zāļu trauciņš.

**XALKORI granulu sagatavošana (1. līdz 3. darbība):**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. darbība</b> | No katras pudeles(-ēm) izņemiet kapsulu skaitu, kas nepieciešams parakstītajai XALKORI granulu devai.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>2. darbība</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Turiet kapsulu tā, lai uzraksts “Pfizer” atrastos augšpusē.</li><li>• Viegli uzsitiet pa kapsulu, lai pārlicinātos, ka granulas iekrīt tās apakšdaļā. Viegli saspiediet kapsulas apakšdaļu, lai atvienotu kapsulas augšdaļu no apakšdaļas.</li></ul>  |
| <b>3. darbība</b> | <p>Uzmanīgi turiet un pagriežiet kapsulas apvalka augšdaļu un apakšdaļu pretējās virzienos un pavelciet katru uz savu pusi, lai attaisītu kapsulu.</p>                                                                                                                                      |

**XALKORI granulu došana (lietošana) (4. darbība): ir 2 veidi, kā iedot Jūsu bērnam granulas iekšķīgai lietošanai**

|                          |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | <p><b>1. veids</b><br/>(ieberiet tieši bērna mutē)</p>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ieberiet visas granulas no 1 kapsulas tieši bērna mutē.</li> <li>• Ja nepieciešams, viegli uzsitiet pa kapsulas korpusu ar pirkstu, lai izbērtu pilnīgi visas granulas.</li> <li>• Tūlīt pēc XALKORI granulu iebēršanas iedodiet padzerties pietiekamu daudzumu ūdens, lai pārļiecinātos, ka visas granulas ir norītas.</li> <li>• Ja parakstītās devas lietošanai ir nepieciešama vairāk nekā 1 kapsula, atkārtojiet iekšķīgi lietojamo granulu iebēršanu no katras attaisītās kapsulas un pēc tam iedodiet padzerties ūdeni.</li> </ul>                                                                  |
| <p><b>4. darbība</b></p> | <p><b>2. veids</b><br/>(ieberiet no zāļu dozēšanai paredzēta palīglīdzekļa)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sausā, zāļu dozēšanai paredzētā palīglīdzeklī ieberiet granulas no kapsulām, kuru daudzums norādīts kā parakstītā deva.</li> <li>• Ieberiet visas granulas no zāļu dozēšanai paredzētā palīglīdzekļa tieši bērna mutē.</li> <li>• Tūlīt pēc XALKORI granulu iebēršanas iedodiet padzerties pietiekamu daudzumu ūdens, lai pārļiecinātos, ka visas granulas ir norītas.</li> <li>• Ja Jūsu bērns nevar izlietot parakstīto devu vienā reizē, tad dodiet bērnam iekšķīgi lietojamās granulas piemērotās porcijās un pēc tam iedodiet padzerties ūdeni, līdz ir izlietota visa parakstītā deva.</li> </ul>  |

Pēc 4. darbības pabeigšanas var dot citus šķidrumus vai ēdienu, izņemot greipfrūtu sulu vai greipfrūtu.

Jautājiet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts(-a), kā sagatavot vai iedot bērnam parakstīto XALKORI granulu devu.