ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
XALKORI 250 mg kapsułki twarde

XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania
XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania
XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania
Każda kapsułka zawiera 20 mg kryzotynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka do otwierania zawiera 6 mg sacharozy.

XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania
Każda kapsułka zawiera 50 mg kryzotynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka do otwierania zawiera 14 mg sacharozy.

XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania
Każda kapsułka zawiera 150 mg kryzotynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka do otwierania zawiera 43 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
Biała nieprzezroczysta i różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem “Pfizer” na wieczku oraz “CRZ 200” na korpusie.

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
Różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem “Pfizer” na wieczku oraz “CRZ 250” na korpusie.

Granulat w kapsułce do otwierania

Granulat ma barwę białą do prawie białej i znajduje się w nieprzezroczystej kapsułce twardej.

XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania
Jasnoniebieskie wieczko kapsułki z czarnym nadrukiem „Pfizer” i biały korpus kapsułki z czarnym nadrukiem „CRZ 20”.

XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania
Szare wieczko kapsułki z czarnym nadrukiem „Pfizer” i jasnoszary korpus kapsułki z czarnym nadrukiem „CRZ 50”.

XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania
Jasnoniebieskie wieczko kapsułki z czarnym nadrukiem „Pfizer” i jasnoniebieski korpus kapsułki z czarnym nadrukiem „CRZ 150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

XALKORI w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-dodatni NDRP, ang. *anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer*),

- leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,

- leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,

- leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 1 do < 18 lat) z nawracającym lub opornym na leczenie ALK-dodatnim układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ALK-dodatni ALCL, ang. *anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma*),

- leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 1 do < 18 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie ALK-dodatnim nieoperacyjnym zapalnym guzem miofibroblastycznym (ALK-dodatni IMT, ang. *anaplastic lymphoma kinase positive inflammatory myofibroblastic tumour*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem XALKORI powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie ALK i ROS1

Przy kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem XALKORI konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK lub ROS1 (informacje o testach wykorzystywanych w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni NDRP, ROS1-dodatni NDRP, ALK-dodatni ALCL lub ALK-dodatni IMT. Ocenę należy przeprowadzić w laboratoriach z udokumentowanym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP
Zalecany schemat dawkowania kryzotynibu to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.

Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT
Zalecany schemat podawania dawki początkowej kryzotynibu u dzieci i młodzieży opiera się na powierzchni ciała (BSA ang. *body surface area*). Zalecana dawka kryzotynibu u dzieci i młodzieży z ALCL lub IMT to 280 mg/m^2 pc., podawane doustnie dwa razy na dobę do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży z BSA ≥ 1,34 m^2 podano w tabeli 1. W razie potrzeby wymaganą dawkę można uzyskać, łącząc kapsułki kryzotynibu o różnych mocach.

Tabela 1. Dzieci i młodzież o powierzchni ciała (BSA) ≥ 1,34 m^2: zalecana dawka początkowa kryzotynibu w kapsułkach*

Powierzchnia ciała (BSA)**	Dawka (dwa razy na dobę)	Całkowita dawka dobowa
1,34–1,51 m^2	400 mg (2 × kapsułka 200 mg)	800 mg
1,52–1,69 m^2	450 mg (1 × kapsułka 200 mg + 1 × kapsułka 250 mg)	900 mg
≥ 1,70 m^2	500 mg (2 × kapsułka 250 mg)	1000 mg

* Dotyczy produktu XALKORI w postaci kapsułek twardych o mocy 200 mg i 250 mg.
** W przypadku dzieci i młodzieży z BSA < 1,34 m^2 należy odnieść się do tabeli 2.

U dzieci i młodzieży z BSA < 1,34 m^2 należy stosować produkt XALKORI w postaci granulatu w kapsułkach do otwierania. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży z BSA < 1,34 m^2 podano w tabeli 2.

Granulat jest umieszczony w kapsułkach o 3 mocach: 20 mg, 50 mg i 150 mg kryzotynibu. W razie potrzeby wymaganą dawkę można uzyskać, łącząc granulat kryzotynibu w kapsułkach do otwierania o różnych mocach. Do podania pojedynczej dawki nie będą potrzebne więcej niż 4 kapsułki (patrz tabela 2).

Tabela 2. Dzieci i młodzież o powierzchni ciała (BSA) od 0,38 m^2 do 1,33 m^2: zalecana dawka początkowa kryzotynibu w granulacie*

Powierzchnia ciała (BSA)**	Dawka (dwa razy na dobę)	Całkowita dawka dobowa
0,38 do 0,46 m^2	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,47 do 0,51 m^2	140 mg (2× 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
0,52 do 0,61 m^2	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,62 do 0,80 m^2	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg
0,81 do 0,97 m^2	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
0,98 do 1,16 m^2	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
1,17 do 1,33 m^2	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* Dotyczy kryzotynibu w postaci granulatu w kapsułkach do otwierania o mocy 20 mg, 50 mg i 150 mg.
** Nie ustalono zalecanego dawkowania u pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,38 m^2. W przypadku dzieci i młodzieży z BSA ≥ 1,34 m^2 należy odnieść się do tabeli 1.

Kryzotynib należy podawać dzieciom i młodzieży pod nadzorem osoby dorosłej.

Dostosowanie dawki
W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki.

Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP
U 1722 dorosłych pacjentów leczonych kryzotynibem z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP w badaniach klinicznych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 3%) prowadzącymi do czasowego odstawienia produktu były neutropenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wymioty i nudności. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 3%) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były zwiększenie aktywności aminotransferaz i neutropenia. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki u pacjentów leczonych kryzotynibem w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę, dawkę kryzotynibu należy zmniejszyć według schematu opisanego poniżej.

- Pierwsze zmniejszenie dawki: XALKORI 200 mg doustnie dwa razy na dobę
- Drugie zmniejszenie dawki: XALKORI 250 mg doustnie raz na dobę
- Odstawienie na stałe, jeżeli pacjent nie jest w stanie tolerować produktu XALKORI w dawce 250 mg doustnie raz na dobę

Zalecenia dotyczące zmniejszania dawki po wystąpieniu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych podano w tabelach 3 i 4. W przypadku pacjentów leczonych dawką kryzotynibu mniejszą niż 250 mg dwa razy na dobę należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszania dawki, podanymi odpowiednio w tabelach 3 i 4.

Tabela 3. Dorośli pacjenci: dostosowanie dawki produktu XALKORI – hematologiczne działania toksyczne[a, b]

Stopień CTCAE[c]	**Leczenie produktem XALKORI**
Stopień 3.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 2., następnie powrócić do tego samego schematu dawkowania
Stopień 4.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 2., następnie powrócić do kolejnej mniejszej dawki[d,e]

a. Z wyjątkiem limfopenii (o ile nie jest związana ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).
b. U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia i leukopenia, patrz również punkty 4.4 i 4.8.
c. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane).
d. W przypadku nawrotu odstawić do uzyskania stopnia ≤ 2., wówczas powrócić do dawkowania 250 mg raz na dobę. Odstawić XALKORI na stałe w przypadku nawrotu stopnia 4.
e. U pacjentów leczonych dawką 250 mg raz na dobę lub u których dawkę zmniejszono do 250 mg raz na dobę należy przerwać leczenie podczas oceny.

Tabela 4. Dorośli pacjenci: dostosowanie dawki produktu XALKORI – niehematologiczne działania toksyczne

Stopień CTCAE[a]	**Leczenie produktem XALKORI**
Zwiększenie aktywności Aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub Aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) stopnia 3. lub 4. ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia ≤ 1.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1. lub wartości początkowej, następnie powrócić do dawki 250 mg raz na dobę i zwiększyć dawkę do 200 mg dwa razy na dobę w przypadku stwierdzenia tolerancji klinicznej[b,c]
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 2., 3. lub 4. z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2., 3. lub 4. (przy braku cholestazy lub hemolizy)	Na stałe odstawić
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD)/zapalenie płuc jakiegokolwiek stopnia	Odstawić w przypadku podejrzenia ILD/zapalenia płuc, a jeśli rozpoznane zostanie ILD/zapalenie płuc związane z leczeniem — odstawić na stałe[d]
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 3.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1., sprawdzić i, jeśli

Stopień CTCAE[a]	**Leczenie produktem XALKORI**
	konieczne, skorygować stężenia elektrolitów, następnie powrócić do kolejnej mniejszej dawki[b,c]
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 4.	Na stałe odstawić
Bradykardia stopnia 2., 3.[d,e] Objawowa, może być ciężka i istotna klinicznie; wskazana interwencja kliniczna	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1. lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej Ocenić stosowane jednocześnie produkty lecznicze powodujące bradykardię, a także przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze Jeśli ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych wywołał bradykardię i odstawiono go lub zmodyfikowano jego dawkę, powrócić do wcześniej stosowanej dawki po uzyskaniu stopnia ≤ 1. lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii, lub jeśli produkt leczniczy powodujący bradykardię nie został odstawiony ani nie zmodyfikowano jego dawki, powrócić do stosowania w zmniejszonej dawce[c] po uzyskaniu stopnia ≤ 1. lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej
Bradykardia stopnia 4.[d,e,f] Stan zagrażający życiu; wskazana pilna interwencja	Odstawić na stałe, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii Jeśli ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii i odstawiono go lub zmodyfikowano jego dawkę, powrócić do dawki 250 mg raz na dobę[c] po uzyskaniu stopnia ≤ 1. lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej, często monitorując stan pacjenta
Zaburzenia widzenia (utrata wzroku) stopnia 4.	Odstawić w przypadku rozpoznania ciężkiej utraty wzroku

a. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane).
b. Odstawić XALKORI na stałe w przypadku kolejnego nawrotu stopnia ≥ 3. (patrz punkty 4.4 i 4.8).
c. U pacjentów leczonych dawką 250 mg raz na dobę lub u których dawkę zmniejszono do 250 mg raz na dobę należy przerwać leczenie podczas oceny.
d. Patrz punkty 4.4 i 4.8.
e. Częstość rytmu serca poniżej 60 uderzeń na minutę.
f. Odstawić na stałe w przypadku nawrotu.

Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT
Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki u dzieci i młodzieży leczonych zalecaną dawką początkową, należy zmniejszyć dawkę produktu XALKORI u dzieci i młodzieży z BSA ≥ 1,34 m^2, jak przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Dzieci i młodzież o powierzchni ciała (BSA) ⩾ 1,34 m^2: zalecane zmniejszenie dawki produktu XALKORI w postaci kapsułek*

Powierzchnia ciała (BSA)**	Pierwsze zmniejszenie dawki		Drugie zmniejszenie dawki***	
	Dawka (dwa razy na dobę*)	Całkowita dawka dobowa	Dawka (dwa razy na dobę*)	Całkowita dawka dobowa
1,34–1,69 m^2	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
≥ 1,70 m^2	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

* Dotyczy produktu XALKORI w postaci kapsułek twardych o mocy 200 mg i 250 mg.
** W przypadku dzieci i młodzieży z BSA < 1,34 m^2 należy odnieść się do tabeli 6.
*** U pacjentów, u których występuje nietolerancja kryzotynibu po dwukrotnym zmniejszeniu dawki, należy całkowicie przerwać leczenie.

Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki u dzieci i młodzieży leczonych zalecaną dawką początkową, dawkę produktu XALKORI u dzieci i młodzieży z BSA < 1,34 m^2 należy zmniejszyć, jak przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Dzieci i młodzież o powierzchni ciała (BSA) od 0,38 m^2 do 1,33 m^2: zalecane zmniejszenie dawki produktu XALKORI w postaci granulatu*

Powierzchnia ciała (BSA)**	Pierwsze zmniejszenie dawki		Drugie zmniejszenie dawki***	
	Dawka (dwa razy na dobę)	Całkowita dawka dobowa	Dawka (dwa razy na dobę)	Całkowita dawka dobowa
0,38 do 0,46 m^2	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg	70 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg)	140 mg
0,47 do 0,51 m^2	100 mg (2 × 50 mg)	200 mg	80 mg (4 × 20 mg)	160 mg
0,52 do 0,61 m^2	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg
0,62 do 0,80 m^2	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,81 do 0,97 m^2	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,98 do 1,16 m^2	220 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	440 mg	170 mg (1 × 20 mg + 1 × 150 mg)	340 mg
1,17 do 1,33 m^2	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg

* Dotyczy kryzotynibu w postaci granulatu w kapsułkach do otwierania o mocy 20 mg, 50 mg i 150 mg.
** W przypadku dzieci i młodzieży z BSA ≥ 1,34 m^2 należy odnieść się do tabeli 5.
*** U pacjentów, u których występuje nietolerancja kryzotynibu po dwukrotnym zmniejszeniu dawki, należy całkowicie przerwać leczenie.

Zalecane modyfikacje dawkowania w przypadku hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT przedstawiono odpowiednio w tabelach 7 i 8.

Tabela 7. Dzieci i młodzież: dostosowanie dawki produktu XALKORI z powodu hematologicznych działań niepożądanych

Stopień według CTCAE[a]	Dawkowanie produktu XALKORI
Bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count,* ANC)	
Zmniejszenie liczby neutrofili stopnia 4.	Pierwsze wystąpienie: odstawić do czasu uzyskania stopnia ≤ 2., a następnie wznowić podawanie, stosując kolejną mniejszą dawkę. Drugie wystąpienie: Odstawić na stałe w przypadku wystąpienia nawrotu powikłanego gorączką neutropeniczną lub zakażeniem. W przypadku wystąpienia niepowikłanej neutropenii stopnia 4. produkt należy odstawić na stałe lub do czasu uzyskania stopnia ≤ 2., a następnie wznowić podawanie, stosują kolejną mniejszą dawkę.[b]
Liczba płytek krwi	
Zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 3. (z jednoczesnym krwawieniem)	Odstawić do czasu uzyskania stopnia ≤ 2., a następnie wznowić podawanie, stosując tą samą dawkę.
Zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 4.	Odstawić do czasu uzyskania stopnia ≤ 2., a następnie wznowić podawanie, stosując kolejną mniejszą dawkę. W przypadku wystąpienia nawrotu produkt należy odstawić na stałe.
Niedokrwistość	
Stopnia 3.	Odstawić do czasu uzyskania stopnia ≤ 2., a następnie wznowić podawanie, stosując tą samą dawkę.
Stopnia 4.	Odstawić do czasu uzyskania stopnia ≤ 2., a następnie wznowić podawanie, stosując kolejną mniejszą dawkę. W przypadku wystąpienia nawrotu produkt należy odstawić na stałe.

a. Stopień ustalony na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane), wersja 4.0.

b. U pacjentów, u których występuje nietolerancja produktu XALKORI po 2. zmniejszeniu dawki, należy na stałe go odstawić, chyba że wskazano inaczej w tabelach 5 i 6.

Zaleca się regularne wykonywanie pełnej morfologii krwi z rozmazem co tydzień przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie co najmniej raz w miesiącu. Jeśli u pacjenta wystąpią nieprawidłowości w wynikach badań, gorączka lub zakażenie stopnia 3. lub 4., wówczas zaleca się częstsze wykonywanie badań.

Tabela 8. Dzieci i młodzież: dostosowywanie dawki produktu XALKORI z powodu wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych

Stopień według CTCAE[a]	Dawka produktu XALKORI
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia ≤ 1.	Odstawić do czasu uzyskania stopnia ≤ 1., a następnie wznowić podawanie produktu, stosując kolejną mniejszą dawkę.
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 2., 3. lub 4. z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2., 3. lub 4. (przy braku cholestazy lub hemolizy)	Na stałe odstawić.
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc dowolnego stopnia związana z lekiem	Na stałe odstawić.
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 3.	Odstawić do czasu uzyskania wartości początkowej lub do uzyskania wartości odstępu QTc mniejszej niż 481 ms, a następnie wznowić podawanie produktu, stosując kolejną mniejszą dawkę.
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 4.	Na stałe odstawić.

Stopień według CTCAE[a]	**Dawka produktu XALKORI**
Bradykardia stopnia 2., 3.[b] Objawowa, może być ciężka i istotna klinicznie, wskazana interwencja medyczna	Odstawić do czasu uzyskania wartości spoczynkowej częstości akcji serca, zgodnej z wiekiem pacjenta (na podstawie norm przyjętych dla 2,5 percentyla właściwych dla danego wieku) w następujący sposób: od 1 to < 2 lat: 91 uderzeń na minutę lub powyżej od 2 do 3 lat: 82 uderzenia na minutę lub powyżej od 4 do 5 lat: 72 uderzenia na minutę lub powyżej od 6 do 8 lat: 64 uderzenia na minutę lub powyżej > 8 lat: 60 uderzeń na minutę lub powyżej
Bradykardia stopnia 4.[b,c] Stan zagrażający życiu; wskazana pilna interwencja	Odstawić na stałe, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii. Jeśli ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii i odstawiono go lub zmodyfikowano jego dawkę, należy wznowić podawanie produktu, stosując dawkę ustaloną po drugim zmniejszeniu dawki, podaną w tabeli 5[c], po uzyskaniu stopnia ≤ 1. lub wartości spełniających kryteria częstości akcji serca wymienionych w przypadku leczenia objawowej lub ciężkiej, istotnej klinicznie bradykardii, często monitorując stan pacjenta.
Nudności stopnia 3. Niewłaściwe przyjmowanie doustne przez ponad 3 dni, wymagana interwencja medyczna	Stopnia 3. (pomimo zastosowanego leczenia): odstawić do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić podawanie produktu, stosując kolejną mniejszą dawkę.[d]
Wymioty stopnia 3., 4. Więcej niż 6 epizodów w ciągu 24 godzin przez ponad 3 dni, wymagana interwencja medyczna, tj. karmienie przez sondę lub hospitalizacja; stan zagrażający życiu, wskazana pilna interwencja	Stopnia 3. lub 4. (pomimo zastosowanego leczenia): odstawić do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić podawanie produktu, stosując kolejną mniejszą dawkę.[d]
Biegunka stopnia 3., 4. Zwiększenie liczby stolców o 7 lub więcej na dobę w stosunku do wartości początkowej, nietrzymanie stolca, wskazana hospitalizacja; stan zagrażający życiu, wskazana pilna interwencja	Stopnia 3. lub 4. (pomimo zastosowanego leczenia): odstawić do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowić podawanie produktu, stosując kolejną mniejszą dawkę.[d]
Zaburzenia widzenia stopnia 1. (łagodne objawy), stopnia 2. (umiarkowane objawy wpływające na zdolność do wykonywania codziennych czynności dostosowanych do wieku)	Stopnia 1. lub 2.: monitorować objawy i zgłaszać wszelkie objawy do okulisty. Rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia stopnia 2.
Zaburzenia widzenia stopień 3., 4. (utrata wzroku, znaczne pogorszenie widzenia)	Stopnia 3 lub 4.: odstawić w trakcie trwania diagnozy przeprowadzanej pod kątem ciężkiej utraty wzroku. Odstawić na stałe, jeśli podczas oceny nie zostanie stwierdzona inna przyczyna.

a. Stopień ustalony na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane), wersja 4.0.

b. Wartość spoczynkowa częstości akcji serca poniżej norm przyjętych dla 2,5 percentyla, właściwych dla danego wieku.

c. Odstawić na stałe w przypadku wystąpienia nawrotu.

Stopień według CTCAE[a]	Dawka produktu XALKORI

d. U pacjentów, u których występuje nietolerancja kryzotynibu po 2. zmniejszeniu dawki, należy na stałe go odstawić, chyba że wskazano inaczej w tabelach 5 i 6.

Zaburzenia czynności wątroby
Kryzotynib jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Leczenie kryzotynibem należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabele 4 i 8 oraz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Dostosowywanie dawki u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP
Na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute (NCI) nie zaleca się dostosowania dawki początkowej kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [z aktywnością AspAT > górnej granicy normy (GGN) i stężeniem bilirubiny całkowitej ≤ GGN lub z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym GGN, lecz nie więcej niż 1,5 raza]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej od > 1,5 × GGN do ≤ 3 × GGN) zalecana dawka początkowa wynosi 200 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 × GGN) zalecana dawka początkowa wynosi 250 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Dostosowanie dawki kryzotynibu zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh nie było badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dostosowywanie dawki u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT
Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży opierają się na danych pochodzących z badania klinicznego przeprowadzonego z udziałem pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się dostosowywania dawki początkowej kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (z aktywnością AspAT > GGN i stężeniem bilirubiny całkowitej ≤ GGN lub z dowolnym wynikiem aktywności AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej > GGN, ale ≤ 1,5 × GGN). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (z dowolnym wynikiem aktywności AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej od > 1,5 × GGN i ≤ 3 × GGN) zalecana dawka początkowa kryzotynibu to dawka określona w ramach pierwszego zmniejszenia dawki na podstawie BSA, jak przedstawiono w tabelach 5 i 6. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z dowolnym wynikiem aktywności AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 × GGN) zalecana dawka początkowa kryzotynibu to dawka określona w ramach drugiego zmniejszenia dawki na podstawie BSA, jak przedstawiono w tabelach 5 i 6.

Zaburzenia czynności nerek
Dostosowywanie dawki u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP
Nie jest zalecane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 60 i < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, ponieważ populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała brak znaczących klinicznie zmian ekspozycji na kryzotynib w stanie stacjonarnym u tych pacjentów. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) może wystąpić zwiększone stężenie kryzotynibu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, należy zmniejszyć dawkę początkową kryzotynibu przyjmowanego doustnie do 250 mg raz na dobę. Po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg dwa razy na dobę w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Dostosowywanie dawki u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT
Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży opierają się na informacjach uzyskanych od pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 60 i < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzniami czynności nerek na podstawie obliczenia według wzoru Schwartza. Zalecaną dawką początkową kryzotynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), niewymagających dializy, jest dawka określona w

ramach drugiego zmniejszenia dawki na podstawie BSA, jak przedstawiono w tabelach 5 i 6. Dawkę można zwiększyć do dawki określonej w ramach pierwszego zmniejszenia dawki na podstawie BSA, jak przedstawiono w tabelach 5 i 6, oraz na podstawie indywidualnego profilu bezpieczeństwa stosowania i tolerancji po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia.

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kryzotynibu u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP. Dane nie są dostępne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kryzotynibu określono u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym ALK-dodatnim ALCL oraz u dzieci w wieku od 2 do < 18 lat z nieoperacyjnym, nawrotowym lub opornym na leczenie ALK-dodatnim IMT (patrz punkty 4.8 i 5.1). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności kryzotynibu u dzieci w wieku poniżej 3 lat z ALK-dodatnim ALCL oraz u dzieci w wieku poniżej 2 lat z ALK-dodatnim IMT.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt XALKORI można przyjmować po posiłku lub na czczo. Produktem XALKORI w postaci granulatu nie należy posypywać żywności. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, gdyż mogą one powodować zwiększenie stężenia kryzotynibu w osoczu. Należy unikać stosowania ziela dziurawca zwyczajnego, gdyż może zmniejszać stężenie kryzotynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jeśli pominięto dawkę, należy ją przyjąć jak tylko pacjent lub opiekun przypomni sobie o tym, chyba że do następnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Pacjenci nie powinni przyjmować 2 dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde
Produkt XALKORI kapsułki twarde 200 mg i 250 mg należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Nie należy ich kruszyć, rozpuszczać ani otwierać.

XALKORI granulat w kapsułkach do otwierania
Granulatu w kapsułkach do otwierania nie należy żuć, rozgniatać ani posypywać na żywność.
Nie wolno połykać kapsułki, należy ją ostrożnie otworzyć w następujący sposób:

- Kapsułkę należy trzymać w taki sposób, aby nadruk „Pfizer” znajdował się na górze i postukać w nią, aby upewnić się, że cały granulat znajduje się w dolnej połowie kapsułki.
- Dolną część kapsułki należy delikatnie ścisnąć.
- Górną i dolną część kapsułki należy przekręcić w przeciwnych kierunkach i rozsunąć, aby otworzyć kapsułkę.
- Granulat można podawać na 2 sposoby po otwarciu kapsułki (kapsułek):
  1. Wysypanie zawartości bezpośrednio do jamy ustnej pacjenta; LUB
  2. Wysypanie zawartości do dostarczonego przez użytkownika suchego dozownika do podawania doustnego (np. łyżki, miarki na lek). Następnie granulat podaje się do jamy ustnej pacjenta za pomocą dozownika.
- Niezależnie od wybranego sposobu, należy postukać w kapsułkę, aby zapewnić podanie całej zawartości granulatu.

Jeżeli nie można przyjąć jednorazowo całej przepisanej dawki granulatu w kapsułkach do otwierania, granulat w kapsułkach do otwierania należy podawać porcjami aż do podania całej przepisanej dawki.

Natychmiast po podaniu każdej porcji, należy podać wystarczającą ilość wody, aby zapewnić połknięcie całego leku. Po połknięciu produktu można spożyć inne płyny lub pokarmy (z wyjątkiem przypadków podanych w punkcie 4.5, *„Substancje, które mogą zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu*").

Szczegółowe piktogramy dotyczące podawania granulatu w kapsułkach do otwierania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT
Aby zapobiec nudnościom i wymiotom u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia kryzotynibem zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych. W leczeniu objawów toksycznego działania leku na układ pokarmowy zaleca się stosowanie standardowych leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych. Zaleca się również stosowanie leczenia wspomagającego, na przykład dożylnych lub doustnych płynów nawadniających, suplementacji elektrolitów i wspomagania żywieniowego, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu ALK i ROS1

Ważne jest, aby ocenić status ALK lub ROS1 pacjenta z zastosowaniem odpowiednio zwalidowanych i niezawodnych metod, co pozwoli uniknąć wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych kryzotynibem w badaniach klinicznych zgłaszano wywołaną przez produkt hepatotoksyczność (w tym przypadki prowadzące do zgonu u pacjentów dorosłych) (patrz punkt 4.8). Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, raz w tygodniu w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz w razie wskazań klinicznych, przy czym częstsze badania konieczne są w przypadku zwiększenia tych parametrów do stopnia 2., 3. i 4. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych kryzotynibem może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*)/zapalenie płuc. Należy monitorować pacjentów, u których występują objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na ILD/zapalenie płuc. W przypadku podejrzenia ILD/zapalenia płuc kryzotynib należy odstawić. Związane z leczeniem ILD/zapalenie płuc należy wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów z chorobami podobnymi do ILD, takimi jak: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*), zapalenie pęcherzyków płucnych, naciek w płucach, zapalenie płuc, obrzęk płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, wysięk opłucnowy, zachłystowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zarostowe zapalenie oskrzelików i rozstrzenie oskrzeli. Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny ILD/zapalenia płuc oraz odstawić na stałe kryzotynib u pacjentów, u których rozpoznano ILD/zapalenie płuc związane z leczeniem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych kryzotynibem (patrz punkty 4.8 i 5.2) obserwowano wydłużenie odstępu QTc, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowej (np. *Torsade de Pointes*) lub nagłego zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem kryzotynibu u pacjentów z występującą wcześniej bradykardią, z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc, przyjmujących jednocześnie leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT oraz u pacjentów z występującą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitowymi. Kryzotynib należy podawać ostrożnie u tych pacjentów i okresowo monitorować stan pacjenta badaniem EKG, oraz kontrolować stężenia elektrolitów i czynność nerek. Podczas stosowania kryzotynibu należy wykonać badanie EKG i oznaczenie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w możliwie krótkim czasie przed podaniem pierwszej dawki, a następnie zaleca się okresowe monitorowanie EKG i stężenia elektrolitów, zwłaszcza na początku leczenia, w przypadku wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzenia czynności nerek. Jeśli konieczne, należy skorygować stężenia elektrolitów. Jeśli odstęp QTc wydłuży się o 60 ms lub więcej w stosunku do wartości początkowej, a długość odstępu QTc będzie wynosiła < 500 ms, należy odstawić kryzotynib i skonsultować się z kardiologiem. Jeśli odstęp QTc wydłuży się do 500 ms lub więcej, konieczna jest natychmiastowa konsultacja kardiologiczna. Zalecenia dotyczące pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc, patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2.

Bradykardia

W badaniach klinicznych u 13% dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP oraz u 17% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT, leczonych kryzotynibem, zgłaszano przypadki bradykardii z jakiejkolwiek przyczyny. U pacjentów otrzymujących kryzotynib może wystąpić objawowa bradykardia (np. omdlenie, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze). Pełny wpływ kryzotynibu na zmniejszenie częstości rytmu serca może się ujawnić w ciągu kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Należy w miarę możliwości unikać stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi lekami spowalniającymi czynność serca (np. beta-adrenolitykami, lekami blokującymi kanał wapniowy innymi niż pochodne dihydropirydyny, takimi jak werapamil i diltiazem, klonidyną, digoksyną) ze względu na zwiększone ryzyko objawowej bradykardii. Należy regularnie monitorować częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze. W przypadku bezobjawowej bradykardii nie ma konieczności dostosowania dawki. Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów, u których wystąpiła objawowa bradykardia, patrz punkty Dostosowanie dawki i Działania niepożądane (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu i podczas monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych pacjentów zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu działania niepożądane w postaci niewydolności serca (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, zarówno z występującymi wcześniej zaburzeniami serca, jak i bez nich, którzy otrzymują kryzotynib, powinni być monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca (duszność, obrzęk, szybki przyrost masy ciała w wyniku zatrzymania płynów). W przypadku zaobserwowania takich objawów należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Neutropenia i leukopenia

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP neutropenię stopnia 3. i 4. zgłaszano bardzo często (12%). W badaniach klinicznych kryzotynibu z udziałem dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT bardzo często zgłaszano neutropenię stopnia 3. lub 4. (68%). Leukopenię stopnia 3 lub 4. zgłaszano często (3%) u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP i bardzo często

(24%) u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u mniej niż 0,5% dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP wystąpiła gorączka neutropeniczna. U dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT gorączkę neutropeniczną zgłaszano często u jednego pacjenta (2,4%). Należy monitorować morfologię krwi z rozmazem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przy czym w przypadku nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., gorączki lub infekcji konieczne jest częstsze powtarzanie badań (patrz punkt 4.2).

Perforacja w obrębie przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych kryzotynibu zgłaszano przypadki perforacji w obrębie przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu kryzotynibu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji w obrębie przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8).

Kryzotynib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem perforacji w obrębie przewodu pokarmowego (np. z zapaleniem uchyłków jelita w wywiadzie, przerzutami nowotworowymi do przewodu pokarmowego, przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego).

Należy przerwać podawanie kryzotynibu pacjentom, u których wystąpi perforacja w obrębie przewodu pokarmowego. Pacjentów należy poinformować, jakie są pierwsze objawy perforacji przewodu pokarmowego i zalecić niezwłoczne skonsultowanie się z lekarzem w razie ich wystąpienia.

Wpływ na nerki

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu obserwowano u pacjentów zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych kryzotynibem zgłaszano niewydolność nerek oraz ostrą niewydolność nerek. U dorosłych pacjentów odnotowano również przypadki zgonów, przypadki wymagające hemodializy i przypadki hiperkaliemii stopnia 4. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek u pacjentów na początku oraz w trakcie leczenia kryzotynibem. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka lub z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, należy dostosować dawkę kryzotynibu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wpływ na wzrok

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu, u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP (N=1722) ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku zgłoszono u 4 (0,2%) pacjentów. Zgłaszano, że potencjalnymi przyczynami utraty wzroku są zanik nerwu wzrokowego i zaburzenia nerwu wzrokowego.

W badaniach klinicznych kryzotynibu u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT zaburzenia widzenia wystąpiły u 25 z 41 (61%) dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

U dzieci i młodzieży z ALCL lub IMT przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem należy wykonać odpowiednie badania okulistyczne. Przeprowadzenie kontrolnych badań okulistycznych, w tym badania siatkówki, zalecane jest w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia stosowania kryzotynibu, a następnie co 3 miesiące, jak również po wystąpieniu jakichkolwiek nowych objawów ze strony narządu wzroku. Personel medyczny powinien poinformować pacjentów i opiekunów o objawach toksyczności dotyczącej narządu wzroku oraz o potencjalnym ryzyku utraty wzroku. W przypadku zaburzeń widzenia stopnia 2. objawy należy monitorować i zgłaszać lekarzowi okuliście, rozważając zmniejszenie dawki. Stosowanie kryzotynibu należy wstrzymać do czasu uzyskania wyników badań

przeprowadzonych w przypadku jakichkolwiek zaburzeń narządu wzroku stopnia 3. lub 4., natomiast w przypadku stwierdzenia ciężkiej utraty wzroku stopnia 3. lub 4. kryzotynib należy odstawić na stałe, chyba że zostanie zidentyfikowana inna przyczyna (patrz punkt 4.2 i tabela 8).

U pacjentów z niedawno rozpoznaną ciężką utratą wzroku (najlepsza ostrość wzroku po korekcji poniżej 6/60 w jednym oku lub obu oczach), należy przerwać leczenie kryzotynibem (patrz punkt 4.2). Należy przeprowadzić odpowiednie badania okulistyczne: badanie najlepszej ostrości wzroku po korekcji, zdjęcie siatkówki oka, badanie pola widzenia, optyczną koherentną tomografię dna oka (OCT) oraz inne badania okulistyczne, które przeprowadza się u pacjentów z nowo rozpoznaną utratą wzroku, jak również u pacjentów, u których wystąpiły inne uzasadnione klinicznie objawy ze strony narządu wzroku (patrz punkty 4.2 i 4.8). Brak jest wystarczających informacji, które pozwoliłyby na określenie ryzyka związanego ze wznowieniem podawania kryzotynibu u pacjentów, u których wystąpiły objawy ze strony narządu wzroku lub utrata wzroku. Decyzja o wznowieniu podawania kryzotynibu powinna uwzględniać stosunek potencjalnych korzyści z leczenia dla pacjenta do ryzyka.

Jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają, zaleca się przeprowadzenie konsultacji okulistycznej (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość na światło

U pacjentów leczonych produktem Xalkori zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby podczas stosowania produktu Xalkori unikali długotrwałego przebywania na słońcu, a podczas przebywania na świeżym powietrzu stosowali środki ochronne (np. odzież ochronną i (lub) preparaty z filtrem przeciwsłonecznym).

Interakcje lekowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5). Należy unikać stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi lekami powodującymi spowolnienie czynności serca, produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i (lub) lekami przeciwarytmicznymi (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT, Bradykardia i punkt 4.5).

Interakcje z pokarmem

W trakcie leczenia kryzotynibem należy unikać grejpfrutów oraz soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak (NDRP)

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ALK-dodatniego lub ROS1-dodatniego NDRP innego niż gruczolakorak, w tym raka płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC) (patrz punkt 5.1).

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde

Sód w diecie
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce twardej 200 mg lub 250 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

XALKORI granulat w kapsułkach do otwierania

Sacharoza w diecie
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Toksyczność dotycząca układu pokarmowego
Kryzotynib może powodować ciężką toksyczność dotyczącą układu pokarmowego u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT. U dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT wymioty i biegunka występowały odpowiednio u 95% i 85%.

Aby zapobiec nudnościom i wymiotom, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia kryzotynibem zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych. W leczeniu objawów toksycznego działania leku na układ pokarmowy zaleca się stosowanie standardowych leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych. Jeśli u dzieci i młodzieży wystąpią nudności stopnia 3. trwające 3 dni albo biegunka lub wymioty stopnia 3. lub 4. pomimo zastosowanego leczenia zachowawczego, zaleca się przerwanie stosowania kryzotynibu do czasu ustąpienia objawów, a następnie wznowienie leczenia kryzotynibem, stosując kolejną mniejszą dawkę. Zaleca się również stosowanie leczenia wspomagającego, na przykład dożylnych lub doustnych płynów nawadniających, suplementacji elektrolitów i wspomagania żywieniowego, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzono u osób dorosłych.

Interakcje farmakokinetyczne

Substancje, które mogą zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu
Oczekuje się, że jednoczesne podawanie kryzotynibu z silnymi inhibitorami CYP3A będzie zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu. Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 150 mg kryzotynibu i ketokonazolu (200 mg dwa razy na dobę), silnego inhibitora CYP3A, powodowało zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na kryzotynib, przy wartościach pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu w zakresie od zera do nieskończoności (AUC_{inf}) i maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu (C_{max}) kryzotynibu około 3,2 raza i 1,4 raza większych, odpowiednio, niż podczas podawania kryzotynibu w monoterapii.

Jednoczesne wielokrotne podawanie kryzotynibu (250 mg raz na dobę) i silnego inhibitora CYP3A – itrakonazolu (200 mg raz na dobę) powodowało zwiększenie wartości AUC_{tau} i C_{max} kryzotynibu w stanie stacjonarnym o odpowiednio 1,6 i 1,3 raza w porównaniu z wartościami obserwowanymi podczas podawania kryzotynibu w monoterapii.

Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A (np. atazanawiru, rytonawiru, kobicystatu, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, klarytromycyny, telitromycyny oraz erytromycyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko związane z ich stosowaniem. W takim przypadku należy ściśle monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane kryzotynibu (patrz punkt 4.4).

Modelowanie farmakokinetyczne bazujące na fizjologii (PBPK, ang. *physiologically-based pharmacokinetic*) przewiduje 17% zwiększenie AUC kryzotynibu w stanie stacjonarnym po leczeniu umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, diltiazemem lub werapamilem. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania kryzotynibu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zaleca się ostrożność.

Grejpfruty oraz sok grejpfrutowy mogą także zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu i należy ich unikać (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenia kryzotynibu w osoczu
Jednoczesne podanie wielokrotnych dawek kryzotynibu (250 mg dwa razy na dobę) z wielokrotnymi dawkami ryfampicyny (600 mg raz na dobę), silnego induktora CYP3A4, powodowało 84% i 79% zmniejszenie, odpowiednio, AUC_{tau} i C_{max} kryzotynibu w stanie stacjonarnym, w porównaniu z kryzotynibem podawanym w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, obejmujących między innymi karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, ryfampicynę i ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.4).

Nie ustalono wpływu umiarkowanego induktora, takiego jak efawirenz lub ryfabutyna, dlatego należy również unikać jego jednoczesnego stosowania z kryzotynibem (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego
Rozpuszczalność kryzotynibu w wodzie zależy od pH — niskie (kwasowe) pH powoduje zwiększenie rozpuszczalności.

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde
Podanie pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu w postaci kapsułek po leczeniu ezomeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni spowodowało zmniejszenie całkowitej ekspozycji (AUC_{inf}) na kryzotynib o około 10% i nie wpłynęło na zmianę maksymalnej ekspozycji (C_{max}). Zmiana całkowitej ekspozycji nie była uważana za znaczącą klinicznie.

XALKORI granulat w kapsułkach do otwierania
Podanie pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu w postaci granulatu doustnego w kapsułkach do otwierania po leczeniu ezomeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni spowodowało zmniejszenie wartości AUC_{inf} kryzotynibu o około 19% i zmniejszenie wartości C_{max} o 23%. Zmiana całkowitej ekspozycji nie była uważana za znaczącą klinicznie.

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej w przypadku stosowania kryzotynibu jednocześnie z lekami zwiększającymi pH soku żołądkowego (takimi jak inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy).

Substancje, których stężenia w osoczu mogą być zmienione przez kryzotynib
Po podaniu 250 mg kryzotynibu przez 28 dni dwa razy na dobę u pacjentów z nowotworem, AUC_{inf} doustnego midazolamu było 3,7 razy większe niż przy stosowaniu midazolamu w monoterapii, co sugeruje, że kryzotynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania kryzotynibu z substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym alfentanylem, cyzaprydem, cyklosporyną, pochodnymi ergotaminy, fentanylem, pimozydem, chinidyną, syrolimusem i takrolimusem (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zastosowanie skojarzonego leczenia, należy wdrożyć ścisłe monitorowanie kliniczne.

Badania *in vitro* wskazują, że kryzotynib jest inhibitorem CYP2B6. Dlatego kryzotynib może zwiększać stężenie w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz).

Badania *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazują, że kryzotynib może indukować enzymy regulowane przez receptor pregnanu X (PXR) oraz konstytutywny receptor androstanu (CAR) [np. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1]. Jednak, po jednoczesnym podaniu kryzotynibu z substratem badawczym CYP3A4, midazolamem, nie obserwowano indukcji *in vivo*. Należy zachować ostrożność podczas podawania kryzotynibu w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez te enzymy. Warto podkreślić, że skuteczność jednocześnie stosowanych doustnych leków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu.

Badania *in vitro* wykazały, że kryzotynib jest słabym inhibitorem UDP-glukuronylotransferazy (UGT)1A1 i UGT2B7. Z tego względu kryzotynib może potencjalnie zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez UGT1A1 (np. raltegrawir, irynotekan) lub UGT2B7 (np. morfina, nalokson).

Na podstawie badania *in vitro* oczekuje się, że kryzotynib będzie hamował P-gp występującą w jelitach. Z tego względu podawanie kryzotynibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną, prawastatyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny oraz indukować działania niepożądane. Zaleca się ścisłe monitorowanie kliniczne podczas podawania kryzotynibu z tymi produktami leczniczymi.

Kryzotynib jest inhibitorem OCT1 i OCT2 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami OCT1 lub OCT2 (np. metformina, prokainamid).

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych podczas stosowania kryzotynibu obserwowano wydłużenie odstępu QT. Z tego względu należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie kryzotynibu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QT lub produktami leczniczymi, które mogą indukować *Torsades de pointes* (np. leki przeciwarytmiczne klasy IA [chinidyna, dyzopiramid] lub klasy III [np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid], metadon, cyzapryd, moksyfloksacyna, leki neuroleptyczne, itp.). W przypadku skojarzonego leczenia z tymi produktami leczniczymi należy monitorować odstęp QT (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano bradykardię, dlatego podczas stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi produktami zwalniającymi czynność serca (np. lekami blokującymi kanał wapniowy innymi niż pochodne dihydropirydyny, jak werapamil i diltiazem, beta-adrenolitykami, klonidyną, guanfacyną, digoksyną, meflochiną, inhibitorami cholinoesterazy, pilokarpiną) należy zachować ostrożność z powodu ryzyka bradykardii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby w czasie stosowania produktu XALKORI unikały zachodzenia w ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W czasie terapii i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Ciąża

XALKORI może uszkadzać płód podczas podawania kobiecie w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Brak danych dotyczących stosowania kryzotynibu u kobiet w ciąży. Tego produktu leczniczego nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia. Kobiety w ciąży lub kobiety, które zaszły w ciążę w czasie przyjmowania kryzotynibu oraz leczonych mężczyzn, których partnerki są w ciąży, należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kryzotynib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu możliwości szkodliwego działania na niemowlę, należy poradzić matkom, aby w czasie przyjmowania produktu XALKORI unikały karmienia piersią (patrz punkt 5.3).

Płodność

Na podstawie nieklinicznych wyników dotyczących bezpieczeństwa ustalono, że produkt XALKORI może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Przed leczeniem zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni zasięgnąć porady dotyczącej zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt XALKORI wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, gdyż u pacjentów przyjmujących produkt XALKORI mogą wystąpić objawowa bradykardia (np. omdlenie, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze), zaburzenia widzenia lub zmęczenie (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP

Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na produkt XALKORI 1669 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, którzy uczestniczyli w 2 randomizowanych badaniach fazy III (badania 1007 i 1014) oraz w 2 jednoramiennych badaniach (badania 1001 i 1005), i 53 pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP, którzy brali udział w jednoramiennym badaniu 1001, łącznie 1722 pacjentów (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali początkową dawkę doustną 250 mg dwa razy na dobę przyjmowaną w sposób ciągły. W badaniu 1014 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 47 tygodni u pacjentów w grupie leczonej kryzotynibem (N=171); mediana czasu trwania leczenia wynosiła 23 tygodnie u pacjentów, którzy przeszli z grupy chemioterapii do grupy otrzymującej leczenie kryzotynibem (N=109). W badaniu 1007 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 48 tygodni u pacjentów w grupie leczonej kryzotynibem (N=172). W przypadku pacjentów z ALK-dodatnim NDRP w badaniach 1001 (N=154) i 1005 (N=1063) mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 57 i 45 tygodni. W przypadku pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP w badaniu 1001 (N=53) mediana czasu trwania leczenia wynosiła 101 tygodni.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi występującymi u 1722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP są: hepatotoksyczność, ILD/zapalenie płuc, neutropenia i wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 25%) u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP są: zaburzenia widzenia, nudności, biegunka, wymioty, obrzęk, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy i neuropatia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 3%, częstość bez względu na przyczynę), które prowadziły do czasowego odstawiania produktu, były: neutropenia (11%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (7%), wymioty (5%) i nudności (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 3%, częstość bez względu na przyczynę), które prowadziły do zmniejszania dawki, były: zwiększenie aktywności aminotransferaz (4%) i neutropenia (3%). Wszystkie działania niepożądane, związane z trwałym zaprzestaniem leczenia występowały u 302 (18%) pacjentów, przy czym najczęstszymi (≥ 1%) były śródmiąższowa choroba płuc (1%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 9 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u 1722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP, którzy otrzymywali kryzotynib w 2 randomizowanych badaniach fazy III (1007 i 1014) oraz 2 jednoramiennych badaniach klinicznych (1001 i 1005) (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane wymienione w tabeli 9 przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania, które zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 9. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych kryzotynibu w NDRP (N=1722)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia[a] (22%) Niedokrwistość[b] (15%) Leukopenia[c] (15%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu (30%)	Hipofosfatemia (6%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia[d] (25%) Zaburzenia smaku (21%)		
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia[e] (63%)		
Zaburzenia serca	Zawroty głowy[f] (26%) Bradykardia[g] (13%)	Niewydolność serca[h] (1%) Wydłużenie odstępu QT w EKG (4%) Omdlenia (3%)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowa choroba płuc[i] (3%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (51%) Biegunka (54%) Nudności (57%) Zaparcie (43%) Ból brzucha[j] (21%)	Zapalenie przełyku[k] (2%) Niestrawność (8%)	Perforacja przewodu pokarmowego[l] (< 1%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz[m] (32%)	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (7%)	Niewydolność wątroby (< 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (13%)		Nadwrażliwość na światło (< 1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Torbiel nerki[n] (3%) Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi[o] (8%)	Ostra niewydolność nerek (< 1%) Niewydolność nerek (< 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk[p] (47%) Zmęczenie (30%)		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi[q] (2%)	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (< 1%)*

Terminy opisujące zdarzenia, które reprezentują to samo pojęcie medyczne lub chorobę, zostały zgrupowane i wymienione w tabeli 9, jako pojedyncze działanie niepożądane leku. Zdarzenia, które rzeczywiście zgłoszono w badaniu do wyznaczonej daty i które zostały zaliczone do danego działania niepożądanego leku, zostały podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej.

* Oznaczanie aktywności fosfokinazy kreatynowej nie było standardowym badaniem laboratoryjnym w badaniach klinicznych kryzotynibu.

a. Neutropenia (Gorączka neutropeniczna, Neutropenia, Zmniejszenie liczby neutrofilów).
b. Niedokrwistość (Niedokrwistość, Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Niedokrwistość niedobarwliwa).
c. Leukopenia (Leukopenia, Zmniejszenie liczby leukocytów).

d. Neuropatia (Uczucie pieczenia, Zaburzenie czucia, Mrowienie, Zaburzenia chodu, Zwiększona wrażliwość, Niedoczulica, Hipotonia, Zaburzenia ruchowe, Zanik mięśni, Osłabienie mięśni, Neuralgia, Zapalenie nerwu, Neuropatia obwodowa, Neurotoksyczność, Parestezje, Obwodowa neuropatia ruchowa, Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, Obwodowa neuropatia czuciowa, Porażenie nerwu strzałkowego, Polineuropatia, Zaburzenia czuciowe, Pieczenie skóry).
e. Zaburzenia widzenia (Podwójne widzenie, Widzenie z efektem halo, Światłowstręt, Błyski, Niewyraźne widzenie, Zmniejszenie ostrości wzroku, Jasne widzenie, Osłabienie widzenia, Perseweracja wzrokowa, Męty w ciele szklistym).
f. Zawroty głowy (Zaburzenia równowagi, Zawroty głowy, Ortostatyczne zawroty głowy, Stan przedomdleniowy).
g. Bradykardia (Bradykardia, Zmniejszenie częstości rytmu serca, Bradykardia zatokowa).
h. Niewydolność serca (Niewydolność serca, Zastoinowa niewydolność serca, Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, Niewydolność lewokomorowa, Obrzęk płuc). W badaniach klinicznych (n=1722) u 19 (1,1%) pacjentów leczonych kryzotynibem stwierdzono niewydolność serca różnego stopnia, u 8 (0,5%) pacjentów była to choroba stopnia 3. lub 4., a u 3 (0,2%) pacjentów prowadząca do zgonu.
i. Śródmiąższowa choroba płuc (Zespół ostrej niewydolności oddechowej, Zapalenie pęcherzyków płucnych, Śródmiąższowa choroba płuc, Zapalenie płuc).
j. Ból brzucha (Dyskomfort w jamie brzusznej, Ból brzucha, Ból w podbrzuszu, Ból w nadbrzuszu, Tkliwość jamy brzusznej).
k. Zapalenie przełyku (Zapalenie przełyku, Owrzodzenie przełyku).
l. Perforacja przewodu pokarmowego (Perforacja przewodu pokarmowego, Perforacja jelit, Perforacja jelita grubego).
m. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększenie aktywności gamma-glumamylotranspeptydazy, Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Nieprawidłowa czynność wątroby, Nieprawidłowy wynik badania czynności wątroby, Zwiększenie aktywności aminotransferaz).
n. Torbiel nerki (Ropień nerki, Torbiel nerki, Krwotok z torbieli nerki, Zakażenie torbieli nerki).
o. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny).
p. Obrzęk (Obrzęk twarzy, Obrzęk uogólniony, Obrzęk miejscowy, Umiejscowiony obrzęk, Obrzęk, Obrzęk obwodowy, Obrzęk tkanek oczodołu).
q. Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi (Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi, Hipogonadyzm, Hipogonadyzm wtórny).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży

Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa, która obejmowała 110 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do < 18 lat) z dowolnym typem nowotworu, w tym 41 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie układowym ALK-dodatnim ALCL lub z nieoperacyjnym, nawrotowym lub opornym na leczenie ALK-dodatnim IMT, opiera się na pacjentach, którzy otrzymywali kryzotynib w 2 badaniach prowadzonych na jednej grupie, badaniu 0912 (n=36) oraz badaniu 1013 (n=5). W badaniu 0912 pacjenci otrzymywali kryzotynib w dawce początkowej 100 mg/m^2 pc., 130 mg/m^2 pc., 165 mg/m^2 pc., 215 mg/m^2 pc., 280 mg/m^2 pc. lub 365 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę. W badaniu 1013 kryzotynib podawano w dawce początkowej 250 mg dwa razy na dobę. Populacja całkowita obejmowała 25 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL w wieku od 3 do < 18 lat i 16 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim IMT w wieku od 2 do < 18 lat. Doświadczenie w stosowaniu kryzotynibu u dzieci i młodzieży w różnych podgrupach (w podziale ze względu na wiek, płeć i rasę) jest ograniczone i nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Profile bezpieczeństwa pokrywały się we wszystkich podgrupach podzielonych według wieku, płci i rasy, chociaż w każdej podgrupie występowały niewielkie różnice w częstości występowania działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 80%) zgłaszanymi we wszystkich podgrupach (podzielonych według wieku, płci i rasy) były: zwiększenie aktywności aminotransferaz, wymioty, neutropenia, nudności, biegunka i leukopenia. Najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożądanym (90%) była neutropenia.

Mediana czasu trwania leczenia u dzieci i młodzieży z dowolnym typem nowotworu wyniosła 2,8 miesiąca. U 11 (10%) pacjentów na stałe odstawiono leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. U odpowiednio 47 (43%) i 15 (14%) pacjentów przerwano leczenie i zmniejszono dawkę. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 60%) były: zwiększenie aktywności aminotransferaz,

wymioty, neutropenia, nudności, biegunka i leukopenia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym stopnia 3. lub 4. (≥ 40%) była neutropenia.

Mediana czasu trwania leczenia u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL wyniosła 5,1 miesiąca. U 1 pacjenta (4%) na stałe odstawiono leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. U jedenastu z 25 (44%) pacjentów z ALK-dodatnim ALCL na stałe odstawiono kryzotynib ze względu na późniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). U odpowiednio 17 (68%) i 4 (16%) pacjentów przerwano leczeniu i zmniejszono dawkę. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 80%) były: biegunka, wymioty, zwiększona aktywność aminotransferaz, neutropenia, leukopenia i nudności. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. (≥ 40%) były: neutropenia, leukopenia i limfopenia.

Mediana czasu trwania leczenia u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim IMT wyniosła 21,8 miesiąca. U 4 (25%) pacjentów na stałe odstawiono leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. U odpowiednio 12 (75%) i 4 (25%) pacjentów przerwano leczenie i zmniejszono dawkę. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 80%) były: neutropenia, nudności i wymioty. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym stopnia 3. lub 4. (≥ 40%) była neutropenia.

Profil bezpieczeństwa kryzotynibu u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT zasadniczo pokrywał się z wcześniej ustalonym profilem bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP, z pewnymi różnicami w częstości występowania. Działania niepożądane stopnia 3. lub 4., takie jak neutropenia, leukopenia i biegunka, zgłaszano z większą częstością występowania (różnica ≥ 10%) u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT niż u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP. Wiek, choroby współistniejące i choroby podstawowe są różne w tych dwóch populacjach, co może tłumaczyć różnice w częstości występowania.

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z dowolnym typem nowotworu wymienione w tabeli 10 przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania, które zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 10. Działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży (N=110)

	Dowolny typ nowotworu (N=110)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia[a] (71%) Leukopenia[b] (63%) Niedokrwistość[c] (52%) Małopłytkowość[d] (21%)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia (30%) Zmniejszony apetyt (39%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia[e] (26%) Zaburzenia smaku (10%)	
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia[f] (44%)	
Zaburzenia serca	Bradykardia[g] (14%) Zawroty głowy (16%)	Wydłużenie odstępu QT w EKG (4%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (77%) Biegunka (69%) Nudności (71%) Zaparcia (31%) Niestrawność (10%) Ból brzucha[h] (43%)	Zapalenie przełyku (4%)

	Dowolny typ nowotworu (N=110)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz[i] (87%) Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (19%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka (3%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (45%)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk[j] (20%) Zmęczenie (46%)	

Data odcięcia danych: 3 września 2019 r.
Terminy opisujące zdarzenia, które reprezentują to samo pojęcie medyczne lub chorobę, zostały zgrupowane i wymienione w tabeli 10 jako pojedyncze działanie niepożądane leku. Zdarzenia, które rzeczywiście zgłoszono w badaniu do wyznaczonej daty odcięcia danych i które zostały zaliczone do danego działania niepożądanego leku, zostały podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej.

a. Neutropenia (Gorączka neutropeniczna, Neutropenia, Zmniejszenie liczby neutrofilów).
b. Leukopenia (Leukopenia, Zmniejszenie liczby krwinek białych).
c. Niedokrwistość (Niedokrwistość, Niedokrwistość makrocytowa, Niedokrwistość megaloblastyczna, Hemoglobina, Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Niedokrwistość hiperchromiczna, Niedokrwistość hipochromiczna, Niedokrwistość hipoplastyczna, Niedokrwistość mikrocytowa, Niedokrwistość normocytowa, normochromiczna).
d. Małopłytkowość (Zmniejszenie liczby płytek krwi, małopłytkowość).
e. Neuropatia (Uczucie pieczenia, Zaburzenia chodu, Osłabienie mięśni, Parestezje, Obwodowa neuropatia ruchowa, Obwodowa neuropatia czuciowa).
f. Zaburzenia widzenia (Światłowstręt, Fotopsja, Niewyraźne widzenie, Zmniejszenie ostrości wzroku, Zaburzenia widzenia, Męty w ciele szklistym).
g. Bradykardia (Bradykardia, Bradykardia zatokowa).
h. Ból brzucha (Dyskomfort w jamie brzusznej, Ból brzucha, Ból w podbrzuszu, Ból w nadbrzuszu, Tkliwość jamy brzusznej).
i. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy.
j. Obrzęk (Obrzęk twarzy, Obrzęk miejscowy, Obrzęk obwodowy, Obrzęk tkanek oczodołu).

Chociaż nie wszystkie działania niepożądane zidentyfikowane w populacji dorosłych zgłaszano w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, te same działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów dorosłych należy rozważyć w przypadku dzieci i młodzieży. Te same ostrzeżenia i środki ostrożności zalecane u pacjentów dorosłych należy również wziąć pod uwagę u dzieci i młodzieży.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność
Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów hepatotoksyczności i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punktach 4.2 i 4.4.

Dorośli pacjenci z NDRP
W badaniach klinicznych u 0,1% z 1722 dorosłych pacjentów z NDRP, leczonych kryzotynibem, zgłaszano wywołaną przez produkt leczniczy hepatotoksyczność prowadzącą do zgonu. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT do wartości ≥ 3 × GGN oraz stężenia całkowitej bilirubiny do wartości ≥ 2 × GGN bez istotnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej (≤ 2 × GGN) obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych kryzotynibem.

Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u odpowiednio 187 (11%) i 95 (6%) dorosłych pacjentów. Przerwanie leczenia na stałe związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz było konieczne u 17 (1%) pacjentów, co sugeruje, że te działania zwykle zmniejszały się po zmodyfikowaniu dawki, co przedstawiono w tabeli 4 (patrz punkt 4.2). W

randomizowanym badaniu 1014 fazy III zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 15% i 8% pacjentów otrzymujących kryzotynib w porównaniu z 2% i 1% pacjentów otrzymujących chemioterapię. W randomizowanym badaniu 1007 fazy III zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 18% i 9% pacjentów otrzymujących kryzotynib oraz u 5% i < 1% pacjentów otrzymujących chemioterapię.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało zwykle w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności aminotransferaz stopnia 1. lub 2. w badaniach z zastosowaniem kryzotynibu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP wynosiła 23 dni. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności aminotransferaz stopnia 3. lub 4. wynosiła 43 dni.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz do stopnia 3. i 4. zwykle ustępowało po przerwaniu leczenia. W badaniach z zastosowaniem kryzotynibu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP (N=1722), u 76 (4%) pacjentów zmniejszono dawkę w związku ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Przerwanie leczenia na stałe było konieczne u 17 (1%) pacjentów.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych z udziałem 110 dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu, leczonych kryzotynibem, u 70% i 75% pacjentów wystąpiło odpowiednio zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, z pogorszeniem do stopnia 3. i 4. odpowiednio u 7% i 6% pacjentów.

Wpływ na żołądek i jelita
Leczenie wspomagające powinno obejmować stosowanie przeciwwymiotnych produktów leczniczych. Informacje dotyczące dodatkowego leczenia wspomagającego u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.4.

Dorośli pacjenci z NDRP
Nudności (57%), biegunka (54%), wymioty (51%) i zaparcie (43%) były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP, bez względu na ich przyczynę. Większość działań miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Mediana czasu do wystąpienia nudności i wymiotów wynosiła 3 dni, a częstość występowania tych działań zmniejszała się po 3 tygodniach leczenia. Mediana czasu do wystąpienia biegunki i zaparcia wynosiła odpowiednio 13 i 17 dni. Leczenie wspomagające w przypadku biegunki i zaparcia powinno obejmować odpowiednio stosowanie standardowych leków przeciwbiegunkowych i przeczyszczających.

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z NDRP, leczonych kryzotynibem, zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu kryzotynibu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych wymioty (77%), biegunka (69%), nudności (71%), ból brzucha (43%) i zaparcia (31%) były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, występującymi z dowolnej przyczyny, u 110 dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu, leczonych kryzotynibem. U pacjentów z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT, leczonych kryzotynibem, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, występujących z dowolnej przyczyny, zaliczono: wymioty (95%), biegunkę (85%), nudności (83%), ból brzucha (54%) i zaparcia (34%) (patrz punkt 4.4). Kryzotynib może powodować ciężkie działania toksyczne na przewód pokarmowy u dzieci i młodzieży z ALCL lub IMT (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT
Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do arytmii i stanowi czynnik ryzyka nagłego zgonu. Klinicznie, wydłużenie odstępu QT może objawiać się jako bradykardia, zawroty głowy oraz omdlenia. Zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie oraz bradykardia mogą dodatkowo zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QTc, i dlatego u pacjentów, u których występuje działanie toksyczne na

przewód pokarmowy, zaleca się okresowe monitorowanie EKG i stężenia elektrolitów (patrz punkt 4.4).

Dorośli pacjenci z NDRP
W badaniach u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP odstęp QTcF (odstęp QT skorygowany metodą Fridericia) trwający ≥ 500 ms odnotowano u 34 (2,1%) z 1619 pacjentów z przynajmniej 1 po początkowej oceną EKG, a maksymalne wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms zaobserwowano u 79 (5,0%) z 1585 pacjentów z początkową i przynajmniej 1 po początkowej oceną EKG. Wydłużenie, z jakiejkolwiek przyczyny, stopnia 3. lub 4. odstępu QT w elektrokardiogramie zgłoszono u 27 (1,6%) z 1722 pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2).

W jednoramiennym badaniu pomocniczym z udziałem dorosłych pacjentów EKG (patrz punkt 5.2) z zastosowaniem zaślepionych ręcznych pomiarów zapisów EKG, u 11 (21%) pacjentów nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące od ≥ 30 do < 60 ms, natomiast u jednego pacjenta (2%) nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiła maksymalna wartość QTcF ≥ 480 ms. Analiza tendencji centralnej wykazała, że największa średnia zmiana odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynosiła 12,3 ms (95% CI: 5,1–19,5 ms, średnia najmniejszych kwadratów [LS] z analizy wariancji [ANOVA]) i wystąpiła po 6 godzinach od podania dawki w dniu 1. cyklu 2. Wszystkie górne granice przedziału ufności 90% CI dla średniej zmiany najmniejszych kwadratów [LS] odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych w dniu 1. cyklu 2 wynosiły < 20 ms.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kryzotynibu u 110 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym zgłoszono u 4% pacjentów.

Bradykardia
Należy wnikliwie ocenić jednoczesne stosowanie produktów leczniczych powodujących bradykardię. U pacjentów, u których wystąpiła objawowa bradykardia, należy postępować zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punktach Dostosowanie dawki i Ostrzeżenia i środki ostrożności (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Dorośli pacjenci z NDRP
W badaniach kryzotynibu z udziałem pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP bradykardia z dowolnej przyczyny wystąpiła u 219 (13%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne. Częstość tętna < 50 uderzeń na minutę wystąpiła łącznie u 259 (16%) z 1666 pacjentów z co najmniej jedną oceną czynności życiowych, przeprowadzoną po rozpoczęciu badania.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kryzotynibu z udziałem 110 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu bradykardię z dowolnej przyczyny zgłoszono u 14% pacjentów, w tym bradykardię stopnia 3. u 1% pacjentów.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc
Należy monitorować pacjentów, u których występują objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na ILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny ILD/zapalenia płuc (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dorośli pacjenci z NDRP
U dorosłych pacjentów leczonych kryzotynibem może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu ILD/zapalenie płuc. W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP (N=1722) u 50 (3%) pacjentów leczonych kryzotynibem stwierdzono ILD jakiegokolwiek stopnia z jakiejkolwiek przyczyny, w tym u 18 (1%) pacjentów ze stopniem 3. lub 4., a u 8 (< 1%) pacjentów choroba doprowadziła do zgonu. Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez

niezależny komitet (IRC) pacjentów z ALK-dodatnim NDRP (N=1669), u 20 (1,2%) pacjentów stwierdzono ILD/zapalenie płuc, w tym u 10 (< 1%) pacjentów choroba prowadziła do zgonu. Obserwowane przypadki choroby wystąpiły zwykle w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kryzotynibu z udziałem dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu ILD/zapalenie płuc zgłoszono u 1 pacjenta (1%). Było to zapalenie płuc stopnia 1.

Wpływ na wzrok
Jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają, zaleca się przeprowadzenie konsultacji okulistycznej. U dzieci i młodzieży należy przeprowadzić wstępne i kontrolne badania okulistyczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dorośli pacjenci z NDRP
W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu z udziałem dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP (N=1722), ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku zgłoszono u 4 (0,2%) pacjentów. Zgłaszano, że potencjalnymi przyczynami utraty wzroku są zanik nerwu wzrokowego i zaburzenia nerwu wzrokowego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia widzenia występujące z jakiejkolwiek przyczyny i w jakimkolwiek stopniu, w tym najczęściej osłabienie widzenia, fotopsja, niewyraźne widzenie oraz męty w ciele szklistym, odnotowano u 1084 (63%) z 1722 dorosłych pacjentów leczonych kryzotynibem. Spośród 1084 pacjentów z zaburzeniami widzenia, u 95% z tych pacjentów objawy miały łagodne nasilenie. U 7 (0,4%) pacjentów czasowo przerwano leczenie, a u 2 (0,1%) pacjentów zmniejszono dawkę w związku z zaburzeniem widzenia. Odstawienie leku na stałe w związku z zaburzeniem widzenia nie było konieczne u żadnego z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem.

Na podstawie kwestionariusza do oceny objawów dotyczących oczu (ang. *Visual Symptom Assessment Questionnaire*, VSAQ-ALK) dorośli pacjenci leczeni kryzotynibem w badaniu 1007 i badaniu 1014 częściej zgłaszali zaburzenia widzenia niż pacjenci, u których stosowano chemioterapię. Zaburzenia widzenia zwykle pojawiały się w pierwszym tygodniu podawania produktu leczniczego. Według danych uzyskanych w kwestionariuszu VSAQ-ALK, większość pacjentów w ramieniu otrzymującym kryzotynib w randomizowanych badaniach 1007 i 1014 fazy III (> 50%) zgłaszało zaburzenia widzenia, które występowały z częstością 4 do 7 dni w tygodniu, trwały do 1 minuty i miały umiarkowany wpływ lub nie miały wpływu (ocenione na 0 do 3 punktów w 10-punktowej skali) na codzienną aktywność.

Pomocnicze badanie okulistyczne, w którym stosowano specjalne kwestionariusze oceny okulistycznej w wybranych punktach czasowych, przeprowadzono u 54 dorosłych pacjentów z NDRP, którzy otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. U trzydziestu ośmiu (70,4%) spośród 54 pacjentów w trakcie leczenia wystąpiły zdarzenia niepożądane z jakiejkolwiek przyczyny w postaci zaburzeń oka (według klasyfikacji układów i narządów), przy czym u 30 pacjentów przeprowadzono badania okulistyczne. U 14 (36,8%) spośród 30 pacjentów zgłoszono nieprawidłowości okulistyczne dowolnego rodzaju, podczas gdy u 16 (42,1%) pacjentów nie stwierdzono żadnych zmian okulistycznych. Obserwacje najczęściej dotyczyły wyników badania biomikroskopowego (w lampie szczelinowej) (21,1%), wziernikowania dna oka (15,8%) oraz ostrości wzroku (13,2%). Nieprawidłowości okulistyczne w wywiadzie oraz jednocześnie występujące choroby, które mogły wpływać na obserwacje dotyczące wzroku, stwierdzono u wielu pacjentów, stąd ostatecznie nie ustalono związku przyczynowego z podawaniem kryzotynibu. Nie zgłaszano obserwacji dotyczących liczby komórek w cieczy wodnistej oka ani wysięków w komorze przedniej. Żadne z zaburzeń widzenia związanych z podaniem kryzotynibu nie okazało się być związane ze zmianami dotyczącymi najlepiej skorygowanej ostrości wzroku, ciała szklistego oka, siatkówki ani nerwu wzrokowego.

U dorosłych pacjentów z niedawno rozpoznaną ciężką utratą wzroku w stopniu 4. należy przerwać leczenie kryzotynibem i przeprowadzić badania okulistyczne.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kryzotynibu z udziałem 110 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu zaburzenia widzenia zgłoszono u 48 (44%) pacjentów. Najczęściej występującymi objawami zaburzeń widzenia były: niewyraźne widzenie (20%) i zaburzenia widzenia (11%).

W badaniach klinicznych kryzotynibu u 41 pacjentów z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT zaburzenia widzenia zgłoszono u 25 (61%) pacjentów. Spośród tych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, u których wystąpiły zaburzenia widzenia, u jednego pacjenta z IMT zgłoszono uszkodzenie nerwu wzrokowego stopnia 3., które na początku badania było zdiagnozowane jako uszkodzenie stopnia 1. Najczęściej występującymi objawami ze strony narządu wzroku były: niewyraźne widzenie (24%), zaburzenia widzenia (20%), światłowstręt (17%) i męty w ciele szklistym (15%). Wszystkie te objawy sklasyfikowano jako działania niepożądane stopnia 1. i 2.

Wpływ na układ nerwowy
Dorośli pacjenci z NDRP
Neuropatię z jakiejkolwiek przyczyny, jak określono w tabeli 9, odnotowano u 435 (25%) z 1722 dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych kryzotynibem. Zaburzenia smaku zgłaszano również bardzo często w tych badaniach, a ich nasilenie było głównie stopnia 1.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kryzotynibu z udziałem 110 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu neuropatię i zaburzenia smaku zgłoszono odpowiednio u 26% i 9% pacjentów.

Torbiel nerki
U pacjentów, u których wystąpiły torbiele nerek, należy rozważyć okresowe monitorowanie za pomocą badań obrazowych i analizy moczu.

Dorośli pacjenci z NDRP
Torbiele złożone nerek z dowolnej przyczyny zgłoszono u 52 (3%) z 1722 dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych kryzotynibem. U niektórych pacjentów obserwowano występowanie torbieli poza nerkami.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kryzotynibu z udziałem 110 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu nie zgłoszono występowania torbieli nerek.

Neutropenia i leukopenia
Należy monitorować morfologię krwi z rozmazem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przy czym w przypadku występowania nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., gorączki lub zakażenia konieczne jest częstsze powtarzanie badań. Zalecenia dotyczące pacjentów z nieprawidłowymi wynikami hematologicznych badań laboratoryjnych, patrz punkt 4.2.

Dorośli pacjenci z NDRP
W badaniach u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP (N=1722) neutropenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 212 (12%) pacjentów leczonych kryzotynibem. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii jakiegokolwiek stopnia wynosiła 89 dni. Neutropenia wiązała się ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem leczenia na stałe u odpowiednio 3% i < 1% pacjentów. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u mniej niż 0,5% pacjentów w badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu.

W badaniach u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP (N=1722) leukopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 48 (3%) pacjentów leczonych kryzotynibem. Mediana czasu do wystąpienia leukopenii jakiegokolwiek stopnia wynosiła 85 dni. Leukopenia wiązała się ze zmniejszeniem dawki u < 0,5% pacjentów, a u żadnego pacjenta nie odstawiono leczenia krytozynibem na stałe z powodu leukopenii.

W badaniach klinicznych krytozynibu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP zmniejszenie liczby leukocytów i neutrofilów stopnia 3. i 4. obserwowano z częstością odpowiednio 4% i 13%.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kryzotynibu z udziałem 110 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z różnymi typami nowotworu neutropenię zgłoszono u 71% pacjentów, przy czym neutropenia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 58 pacjentów (53%). Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 4 pacjentów (3,6%). Leukopenia wystąpiła u 63% pacjentów, przy czym leukopenię stopnia 3. lub 4. zgłoszono u 18 pacjentów (16%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania produktu leczniczego obejmuje ogólne leczenie wspomagające. Nie ma antidotum dla produktu XALKORI.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01ED01.

Mechanizm działania

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. *Hepatocyte Growth Factor Receptor*, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. *Recepteur d'Origine Nantais RTK*). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK, ROS1 i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym [EML4]-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i [NPM]-ALK (nucleophosmin)), zdarzenia fuzji ROS1 lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach *in vivo*. Kryzotynib wykazywał także znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzji ROS1 zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji ROS1 w warunkach *in vivo*. W badaniach *in vitro,* przeprowadzonych na 2 liniach komórkowych pochodzących z ALCL (SU-DHL-1 i Karpas-299, obie zawierające NPM-ALK), ustalono, że kryzotynib wykazuje zdolność do indukowania apoptozy, natomiast w komórkach Karpas-299 kryzotynib, podawany w dawkach osiągalnych klinicznie, hamował proliferację i sygnalizację zależną od ALK. Dane z *badań in vivo,*

uzyskane w modelu Karpas-299, wykazały całkowitą regresję nowotworu przy podawaniu dawki 100 mg/kg mc. raz na dobę.

Badania kliniczne

Uprzednio nieleczonyALK-dodatni zaawansowany NDRP - randomizowane badanie 1014 fazy III
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kryzotynibu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim, NDRP z przerzutami, którzy wcześniej nie otrzymywali ogólnoustrojowego leczenia z powodu zaawansowanej choroby, wykazano w ogólnoświatowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą otwartej próby badaniu 1014.

Cała populacja objęta analizą w badaniu liczyła 343 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, co stwierdzono przed randomizacją metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH): 172 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kryzotynib, a 171 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię (pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna; do 6 cykli leczenia). Dane demograficzne i charakterystyka choroby w całej badanej populacji były następujące: 62% kobiet, mediana wieku 53 lata, początkowy stan wydolności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG,) 0 lub 1 (95%), 51% osób rasy białej i 46% Azjatów, 4% osób palących obecnie, 32% osób palących w przeszłości i 64% osób nigdy niepalących tytoniu. Charakterystyka choroby w całej badanej populacji: choroba z przerzutami u 98% pacjentów, u 92% pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak, a 27% pacjentów miało przerzuty do mózgu.

Pacjenci mogli kontynuować leczenie kryzotynibem po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) według uznania badacza, pod warunkiem, że w dalszym ciągu odnosili korzyści kliniczne. Sześćdziesięciu pięciu z 89 (73%) pacjentów leczonych kryzotynibem i 11 z 132 (8,3%) pacjentów otrzymujących chemioterapię kontynuowało leczenie przez co najmniej 3 tygodnie po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej chemioterapię mogli przejść do grupy otrzymującej kryzotynib po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, potwierdzonej przez niezależną ocenę radiologiczną (IRR). Stu czterdziestu czterech (84%) pacjentów w ramieniu chemioterapii otrzymywało następnie leczenie kryzotynibem.

Na podstawie oceny IRR kryzotynib istotnie wydłużał przeżycie bez progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS), pierwszorzędowy cel badania, w porównaniu z chemioterapią. Poprawa PFS w związku ze stosowaniem kryzotynibu występowała we wszystkich podgrupach wydzielonych na podstawie początkowych parametrów u pacjentów, takich jak wiek, płeć, rasa, klasa palenia tytoniu, czas od rozpoznania, stan wydolności ECOG i obecność przerzutów do mózgu. U pacjentów leczonych kryzotynibem wystąpiła ilościowa poprawa w zakresie całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS), jednak poprawa ta nie była statystycznie istotna. Dane dotyczące skuteczności z randomizowanego badania 1014 fazy III zebrano w tabeli 11, a krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS i OS przedstawiono odpowiednio na rycinie 1 i 2.

Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pacjentów z uprzednio nieleczonym, ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP w randomizowanym badaniu 1014 fazy III (cała populacja objęta analizą)*

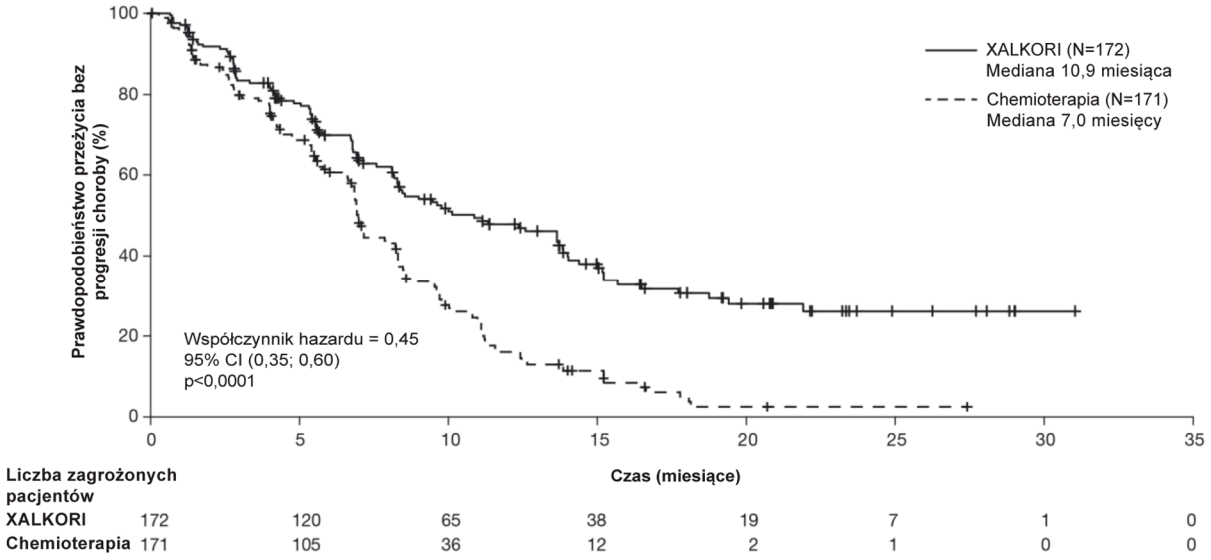
Parametr odpowiedzi	Kryzotynib N=172	Chemioterapia N=171
Przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR)		
Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0[a] (6,8; 8,2)
HR (95% CI)[b]	0,45 (0,35; 0,60)	
wartość p[c]	< 0,0001	
Całkowite przeżycie[d]		
Liczba zgonów, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95% CI)[b]	0,76 (0,55; 1,05)	
wartość p[c]	0,0489	
Prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy[d], % (95% CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy[d], % (95% CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Prawdopodobieństwo przeżycia 48 miesięcy[d], % (95% CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (na podstawie IRR)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi, % (95% CI)	74% (67; 81)	45%[e] (37; 53)
wartość p[f]	< 0,0001	
Czas trwania odpowiedzi		
Miesiące[g] (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik hazardu; IRR = niezależna ocena radiologiczna; N/n = liczba pacjentów; NR = nie osiągnięto; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite.

* PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi wyliczono na podstawie danych zgromadzonych do 30 listopada 2013 (data odcięcia danych); OS zostało wyliczone na podstawie danych zgromadzonych do dnia ostatniej wizyty ostatniego pacjenta, 30 listopada 2016, i mediany okresu obserwacji trwającego około 46 miesięcy.

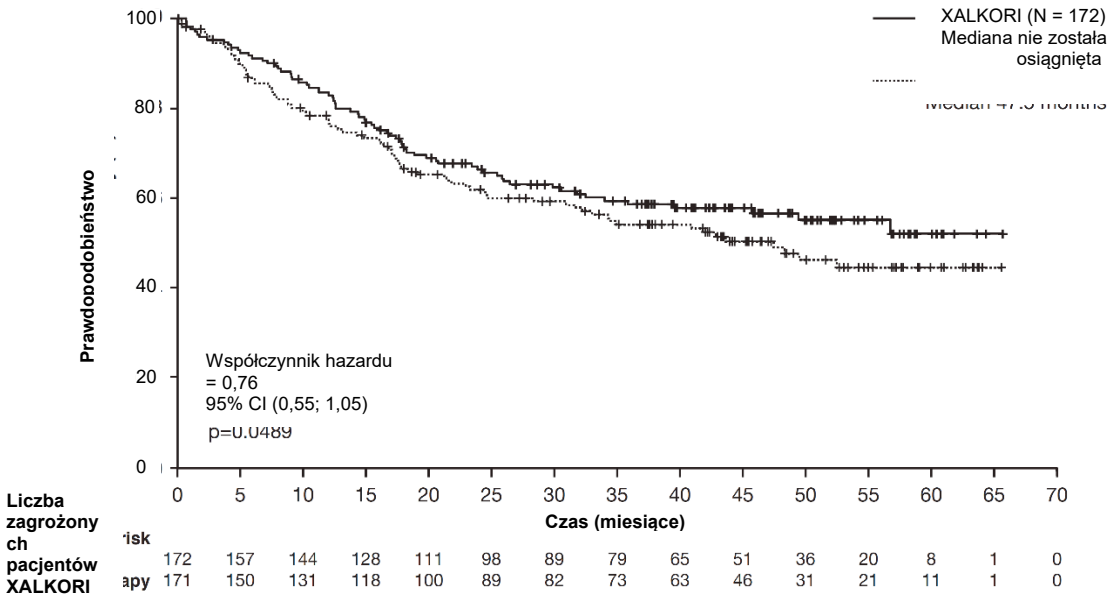
a. Mediana PFS wynosiła 6,9 miesiąca (95% CI: 6,6; 8,3) dla pemetreksedu/cisplatyny (HR=0,49; wartość p < 0,0001 dla kryzotynibu w porównaniu z pemetreksedem/cisplatyną) i 7,0 miesięcy (95% CI: 5,9; 8,3) dla pemetreksedu/karboplatyny (HR=0,45; p < 0,0001 dla kryzotynibu w porównaniu z pemetreksedem/karboplatyną).
b. Na podstawie analizy warstwowej proporcjonalnego hazardu Coxa.
c. Na podstawie warstwowego testu log-rank (jednostronnego).
d. Informacje zaktualizowane na podstawie analizy końcowej OS. W analizie OS nie skorygowano danych względem potencjalnego zakłócającego wpływu zmiany leczenia [144 (84%) pacjentów w grupie chemioterapii otrzymywało później kryzotynib].
e. Wskaźniki ORR wynosiły 47% (95% CI: 37; 58) dla pemetreksedu/cisplatyny (wartość p < 0,0001 w porównaniu z kryzotynibem) i 44% (95% CI: 32; 55) dla pemetreksedu/karboplatyny (wartość p < 0,0001 w porównaniu z kryzotynibem).
f. Na podstawie warstwowego testu Cochrana-Mantela-Haenszela (dwustronnego).
g. Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

Rycina 1. **Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR) w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1014 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio nieleczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP**



Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

Rycina 2. **Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas przeżycia całkowitego w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1014 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio nieleczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP**



Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

U pacjentów z uprzednio leczonymi, wyjściowymi przerzutami do mózgu, mediana śródczaszkowego czasu do progresji (IC-TTP) wynosiła 15,7 miesiąca w grupie kryzotynibu (N=39) i 12,5 miesięcy w grupie chemioterapii (N=40) (HR=0,45 [95% CI: 0,19; 1,07]; jednostronna wartość p=0,0315). U pacjentów bez przerzutów do mózgu na początku leczenia nie osiągnięto mediany IC TTP w grupie kryzotynibu (N=132) lub chemioterapii (N=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33; 1,45]; jednostronna wartość p=0,1617).

Ocenę objawów zgłaszanych przez pacjenta i całościowej jakości życia (QOL) przeprowadzano z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dotyczącego raka płuca (EORTC QLQ-LC13). Łącznie 166 pacjentów w grupie kryzotynibu i 163 pacjentów w grupie chemioterapii wypełniło kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i LC13 przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej 1 wizyty po rozpoczęciu badania. Istotnie większą poprawę całościowej QOL stwierdzono w grupie kryzotynibu w porównaniu z grupą chemioterapii (całościowa różnica pod względem zmiany początkowej punktacji była równa 13,8; wartość $p < 0,0001$).

Czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD) zdefiniowano jako wystąpienie po raz pierwszy wzrostu punktacji o ≥ 10 punktów bólu w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością poczatkową.

Kryzotynib miał korzystny wpływ na objawy choroby, istotnie wydłużając TTD w porównaniu z chemioterapią (mediana 2,1 miesiąca w porównaniu z 0,5 miesiąca; HR=0,59; 95% CI: 0,45, 0,77; p=0,0005 w dwustronnym teście log-rank skorygowanym metodą Hochberga).

Uprzednio leczony ALK-dodatni zaawansowany NDRP – randomizowane badanie 1007 fazy III
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kryzotynibu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim NDRP z przerzutami, którzy otrzymywali uprzednio leczenie ogólnoustrojowe z powodu zaawansowanej choroby, wykazano w ogólnoświatowym, randomizowanym, badaniu 1007 przeprowadzonym metodą otwartej próby.

Cała populacja objęta analizą w badaniu liczyła 347 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, co stwierdzono przed randomizacją metodą FISH. Stu siedemdziesięciu trzech (173) pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kryzotynib, a 174 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię (pemetreksed lub docetaksel). Dane demograficzne i charakterystyka choroby w całej badanej populacji były następujące: 56% kobiet, mediana wieku 50 lat, początkowy stan wydolności ECOG 0 (39%) lub 1 (52%), 52% osób rasy białej i 45% Azjatów, 4% osób palących obecnie, 33% osób palących w przeszłości i 63% osób nigdy niepalących tytoniu, choroba z przerzutami u 93% pacjentów, u 93% pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak.

Pacjenci mogli kontynuować leczenie zgodnie z przydziałem po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, według uznania badacza, jeśli uznano, że odnosili korzyść kliniczną. Pięćdziesięciu ośmiu z 84 (69%) pacjentów leczonych kryzotynibem i 17 ze 119 (14%) pacjentów stosujących chemioterapię kontynuowało terapię przez co najmniej 3 tygodnie po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby. Pacjenci przydzieleni losowo do chemioterapii mogli przejść do grupy otrzymującej kryzotynib po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, potwierdzonej przez IRR.

Na podstawie oceny IRR kryzotynib spowodował istotne wydłużenie PFS, pierwszorzędowego celu badania, w porównaniu z chemioterapią. Poprawa PFS w związku ze stosowaniem kryzotynibu występowała we wszystkich podgrupach wydzielonych na podstawie początkowych parametrów u pacjentów, takich jak wiek, płeć, rasa, palenie tytoniu, czas od rozpoznania, stan wydolności ECOG, obecność przerzutów do mózgu i wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.

Dane dotyczące skuteczności z badania 1007 zebrano w tabeli 12, a krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS i OS przedstawiono odpowiednio na rycinie 3 i 4.

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w randomizowanym badaniu 1007 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP*

Parametr odpowiedzi	Kryzotynib N=173	Chemioterapia N=174
Przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR)		
Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Typ zdarzenia, n (%)		
Choroba progresywna	84 (49%)	119 (68%)
Zgon bez obiektywnej progresji	16 (9%)	8 (5%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0[a] (2,6; 4,3)
HR (95% CI)[b]	0,49 (0,37; 0,64)	
wartość p[c]	< 0,0001	
Całkowite przeżycie[d]		
Liczba zgonów, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI)[b]	0,85 (0,66; 1,10)	
wartość p[c]	0,1145	
Prawdopodobieństwo przeżycia 6 miesięcy[e], % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku[e], % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (na podstawie IRR)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi, % (95% CI)	65% (58; 72)	20%[f] (14; 26)
wartość p[g]	< 0,0001	
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana[e] w miesiącach (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik hazardu; IRR = niezależna ocena radiologiczna; N/n = liczba pacjentów; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite.

* PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi pochodzą z dnia zaprzestania zbierania danych 30 marca 2012; OS pochodzi z dnia zaprzestania zbierania danych 31 sierpnia 2015.

a. Mediana PFS wynosiła 4,2 miesiąca (95% CI: 2,8; 5,7) dla pemetreksedu (HR=0,59; wartość p=0,0004 dla kryzotynibu w porównaniu z pemetreksedem) i 2,6 miesiąca (95% CI: 1,6; 4,0) dla docetakselu (HR=0,30; wartość p<0,0001 dla kryzotynibu w porównaniu z docetakselem).

b. Na podstawie analizy warstwowej proporcjonalnego hazardu Coxa.

c. Na podstawie warstwowego testu log-rank (jednostronnego).

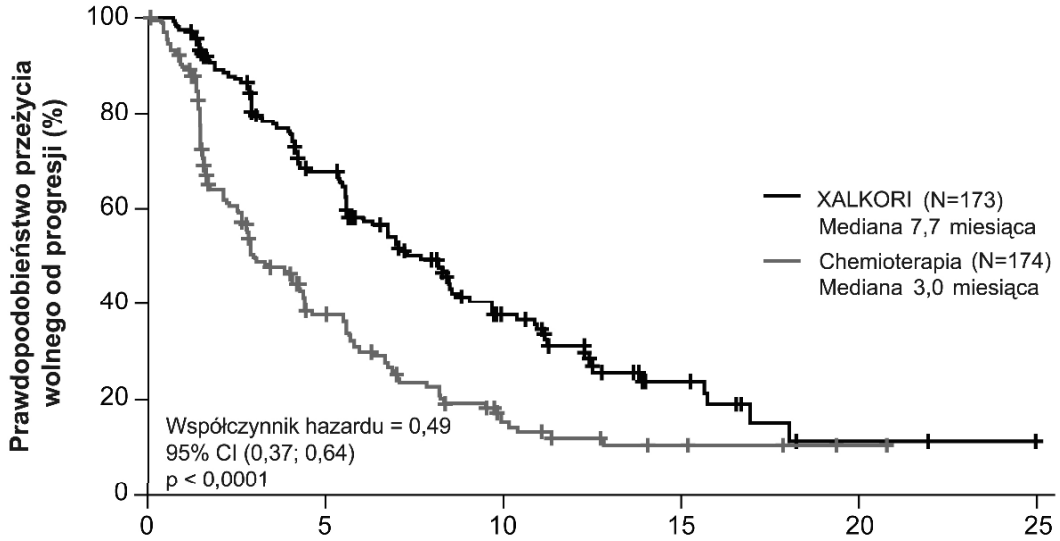
d. Zaktualizowano na podstawie końcowej analizy OS. W końcowej analizie OS nie skorygowano danych względem potencjalnego zakłócającego wpływu zmiany leczenia (154 [89%] pacjentów było następnie leczonych kryzotynibem).

e. Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

f. Wskaźniki ORR wynosiły 29% (95% CI: 21; 39) dla pemetreksedu (wartość p < 0,0001 w porównaniu z kryzotynibem) i 7% (95% CI: 2; 16) u dla docetakselu (wartość p<0,0001 w porównaniu z kryzotynibem).

g. Na podstawie warstwowego testu Cochrana-Mantela-Haenszela (dwustronnego).

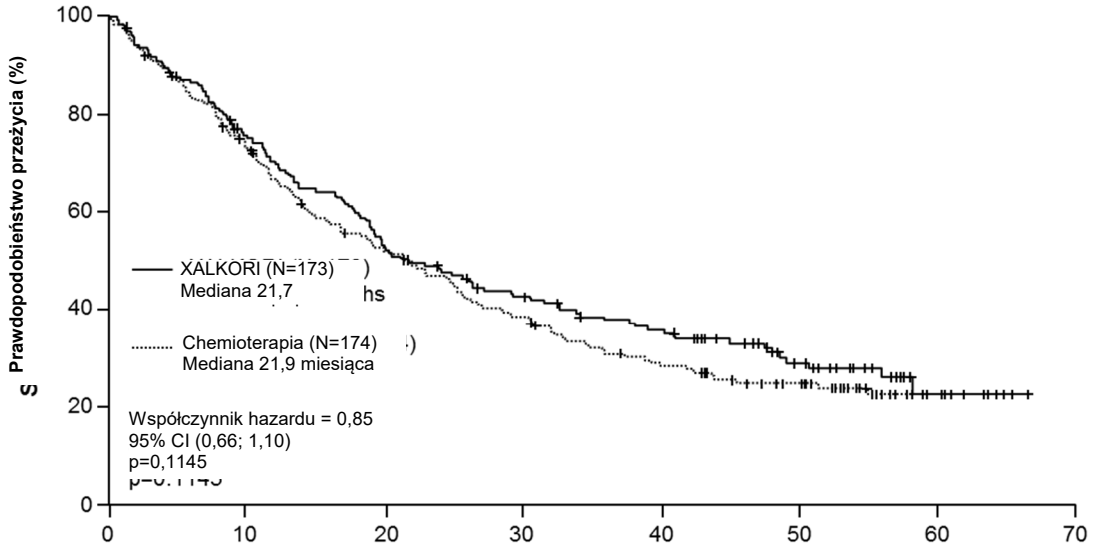
Rycina 3. **Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR) w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1007 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP**



Liczba zagrożonych pacjentów						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Chemioterapia	174	49	15	4	1	0

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

Rycina 4. **Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające całkowite przeżycie w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1007 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP**



Liczba zagrożonych pacjentów								
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0
Chemioterapia	174	124	85	63	45	29	4	

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

Pięćdziesięciu dwóch (52) pacjentów leczonych kryzotynibem i 57 pacjentów otrzymujących chemioterapię z uprzednio leczonymi lub nieleczonymi bezobjawowymi przerzutami do mózgu

włączono do randomizowanego badania 1007 fazy III. Wskaźnik kontroli choroby śródczaszkowej (IC-DCR) po 12 tygodniach wynosił 65% i 46% dla pacjentów leczonych odpowiednio kryzotynibem i chemioterapią.

Ocenę objawów zgłaszanych przez pacjenta i całościowej QOL przeprowadzano z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dotyczącego raka płuca (EORTC QLQ-LC13) w dniu rozpoczęcia leczenia (w dniu 1. cyklu 1) i dniu 1. każdego następnego cyklu leczenia. Łącznie 162 pacjentów w grupie kryzotynibu i 151 pacjentów w grupie chemioterapii wypełniło kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i LC-13 na początku badania i podczas co najmniej 1 wizyty po rozpoczęciu badania.

Kryzotynib powodował korzystne działanie w postaci znaczącego wydłużenia czasu do wystąpienia pogorszenia (mediana 4,5 miesiąca wobec 1,4 miesiąca) u pacjentów zgłaszających ból w klatce piersiowej, duszność lub kaszel w porównaniu z chemioterapią (HR 0,50; 95% CI: 0,37; 0,66; wartość $p < 0,0001$ w dwustronnym teście log-rank skorygowanym metodą Hochberga).

Wykazano, że kryzotynib powodował istotnie większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w zakresie następujących objawów: łysienie (cykle 2 do 15; wartość $p < 0,05$), kaszel (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), duszność (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), krwioplucie (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$), ból ramienia lub barku (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), ból w klatce piersiowej (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), ból zlokalizowany w innych częściach ciała (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$). Kryzotynib powodował istotnie mniejsze pogorszenie w stosunku do stanu początkowego neuropatii obwodowej (cykle 6 do 20; wartość $p < 0,05$), dysfagii (cykle 5 do 11; wartość $p < 0,05$) i bólu jamy ustnej (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$) w porównaniu z chemioterapią.

Kryzotynib wpływał korzystnie na ogólną jakość życia, przy czym poprawa jakości życia w stosunku do stanu początkowego była istotnie większa w grupie kryzotynibu niż w grupie chemioterapii (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$).

Badania jednoramienne u pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP
Zastosowanie kryzotynibu w monoterapii w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP badano w dwóch międzynarodowych badaniach z pojedynczym ramieniem, tj. bez grupy kontrolnej (badanie 1001 oraz 1005). Z grupy pacjentów włączonych do tych badań, pacjenci opisani poniżej otrzymywali wcześniej ogólnoustrojową terapię z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w obu badaniach był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*) zgodnie z kryteriami RECIST.

Łącznie 149 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, w tym 125 pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym NDRP ALK-dodatnim, było włączonych do badania 1001 w czasie zaprzestania zbierania danych do analizy PFS i ORR. Dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: kobiety 50%; mediana wieku 51 lat; początkowy stan wydolności ECOG 0 (32%) lub 1 (55%); osoby rasy białej 61%, Azjaci 30%; palenie tytoniu: obecnie mniej niż 1%, w przeszłości 27%, nigdy 72%, u 94% pacjentów stwierdzono chorobę przerzutową, a u 98%pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 42 tygodnie.

Łącznie 934 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP otrzymywało leczenie kryzotynibem w badaniu 1005 w czasie zaprzestania zbierania danych do analizy PFS i ORR. Dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: kobiety 57%; mediana wieku 53 lata; początkowy stan wydolności ECOG 0/1 (82%) lub 2/3 (18%); osoby rasy białej 52%, Azjaci 44%; palenie tytoniu: obecnie 4%, w przeszłości 30%, nigdy 66%, u 92% pacjentów stwierdzono chorobę przerzutową, a u 94% pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak. Mediana czasu leczenia tych pacjentów wynosiła 23 tygodnie. Badacz mógł zadecydować o kontynuowaniu przez pacjentów leczenia po wystąpieniu progresji choroby zdefiniowanej na podstawie kryteriów RECIST. Siedemdziesięciu siedmiu ze 106 (73%) pacjentów leczonych kryzotynibem kontynuowało terapię przez co najmniej 3 tygodnie po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby.

Dane dotyczące skuteczności z badań 1001 i 1005 podano w tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki badań 1001 i 1005 dotyczące skuteczności w ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP

Parametr skuteczności	**Badanie 1001**	**Badanie 1005**
	N=125[a]	**N=765[a]**
Odsetek obiektywnych odpowiedzi[b] [% (95% CI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Czas do odpowiedzi guza [mediana (zakres)] w tygodniach	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Czas trwania odpowiedzi[c] [mediana (95% CI)] w tygodniach	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Przeżycie bez progresji choroby[c] [mediana (95% CI)] w miesiącach	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5)[d]
	N=154[e]	**N=905[e]**
Liczba zgonów, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Przeżycie całkowite[c] [mediana (95% CI)] w miesiącach	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Skróty: CI = przedział ufności; N/n = liczba pacjentów; PFS = przeżycie bez progresji choroby

a. Na dzień zaprzestania zbierania danych: 1 czerwca 2011 r. (badanie 1001) i 15 lutego 2012 r. (badanie 1005).
b. Niemożliwa była ocena odpowiedzi u 3 pacjentów w badaniu 1001 i u 42 pacjentów w badaniu 1005.
c. Oszacowanie metodą Kaplana-Meiera.
d. Dane dotyczące PFS z badania 1005 obejmowały 807 pacjentów z populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa zidentyfikowanych przy użyciu zestawu testowego FISH (na dzień zaprzestania zbierania danych 15 lutego 2012 r.).
e. Na dzień zaprzestania zbierania danych, 30 listopada 2013 r.

ROS1-dodatni zaawansowany NDRP
Stosowanie kryzotynibu jako pojedynczego leku w leczeniu ROS1-dodatniego zaawansowanego NDRP badano w wieloośrodkowym, międzynarodowym, jednoramiennym badaniu 1001.
W momencie zaprzestania gromadzenia danych do badania zakwalifikowano łącznie 53 pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP, w tym 46 pacjentów z wcześniej leczonym ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP i ograniczoną liczbę pacjentów (N=7), którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był ORR według RECIST. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały czas do odpowiedzi guza na leczenie (ang. *time to tumour response*, TTR), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), PFS i OS. Pacjenci otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę.

Charakterystyka demograficzna to 57% kobiet; mediana wieku 55 lat; początkowy stan wydolności wg ECOG 0 lub 1 (98%), lub 2 (2%), 57% rasy białej i 40% rasy azjatyckiej; 25% wcześniej paliło, a 75% nigdy nie paliło tytoniu. Charakterystyka choroby to 94% przerzutowej, 96% histologii gruczolakoraka i 13% bez wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej z powodu choroby przerzutowej.

W badaniu 1001 przed przyjęciem do badania klinicznego pacjenci musieli mieć ROS1-dodatniego zaawansowanego NDRP. U większości pacjentów ROS1-dodatni NDRP zidentyfikowano za pomocą FISH. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 22,4 miesiąca (95% CI: 15,0; 35,9). Uzyskano 6 odpowiedzi całkowitych i 32 odpowiedzi częściowe dla ORR 72% (95% CI: 58%, 83%). Mediana DoR wyniosła 24,7 miesiąca (95% CI: 15,2; 45,3). Pięćdziesiąt procent obiektywnych odpowiedzi guza osiągnięto podczas pierwszych 8 tygodni leczenia. Mediana PFS w momencie zaprzestania gromadzenia danych wynosiła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,2; 39,1). Mediana OS w momencie zaprzestania gromadzenia danych wynosiła 51,4 miesiąca (95% CI: 29,3; NR).

Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP z badania 1001 podano w tabeli 14.

Tabela 14. Wyniki skuteczności stosowania w przypadku ROS1-dodatniego zaawansowanego NDRP z badania 1001

Parametr skuteczności	Badanie 1001 N=53[a]
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi [% (95% CI)]	72 (58; 83)
Czas do odpowiedzi guza [mediana (zakres)] w tygodniach	8 (4; 104)
Czas trwania odpowiedzi[b] [mediana (95% CI)] w miesiącach	24,7 (15,2; 45,3)
Przeżycie bez progresji[b] [mediana (95% CI)] w miesiącach	19,3 (15,2; 39,1)
OS[b] [mediana (95% CI)] w miesiącach	51,4 (29,3; NR)

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; NR = nie osiągnięto; OS = przeżycie całkowite
OS określono na podstawie mediany czasu obserwacji wynoszącej około 63 miesiące.

a. Według daty zaprzestania gromadzenia danych 30 czerwca 2018.
b. Oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dwudziestu jeden pacjentów z uprzednio nieleczonym i 12 pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP z rozpoznaniem histologicznym innym niż gruczolakorak włączono odpowiednio do randomizowanych badań 1014 i 1007 fazy III. Podgrupy w tych badaniach były za małe, aby można było sformułować wiarygodne wnioski. Co istotne, pacjentów z rozpoznaniem histologicznym SCC przydzielano losowo do grupy kryzotynibu w badaniu 1007, a żadnego pacjenta z SCC nie włączono do badania 1014 z powodu stosowania schematu zawierającego pemetreksed jako leczenie porównawcze.

Dostępne są dane od 45 możliwych do oceny pacjentów z uprzednio leczonym NDRP z histologicznym rozpoznaniem innymi niż gruczolakorak (w tym 22 pacjentów z SCC) w badaniu 1005. Częściowe odpowiedzi obserwowano u 20 z 45 pacjentów z NDRP z histologicznym rozpoznaniem innymi niż gruczolakorak: ORR 44%, i u 9 z 22 pacjentów z SCC NDRP: ORR 41%; oba te wskaźniki były mniejsze niż ORR obserwowany w badaniu 1005 (54%) u wszystkich pacjentów.

Powtórne leczenie kryzotynibem

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dla powtórnego leczenia kryzotynibem pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie kryzotynibem.

Osoby w podeszłym wieku

Ze 171 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP leczonych kryzotynibem w randomizowanym badaniu 1014 fazy III, 22 (13%) miało 65 lat lub więcej, a ze 109 pacjentów z nowotworem ALK-dodatnim leczonych kryzotynibem, którzy przeszli z grupy chemioterapii, 26 (24%) miało 65 lat lub więcej. Ze 172 pacjentów z nowotworem ALK-dodatnim leczonych kryzotynibem w randomizowanym badaniu 1007 fazy III 27 (16%) miało 65 lat lub więcej. Ze 154 i 1063 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP w jednoramiennych badaniach 1001 i 1005, odpowiednio 22 (14%) i 173 (16%) miało 65 lat i więcej. U pacjentów z ALK-dodatnim NDRP częstość występowania działań niepożądanych była zasadniczo podobna u pacjentów w wieku < 65 lat i pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z wyjątkiem obrzęków i zaparć, które zgłaszano z większą częstością (różnica ≥ 15%) w badaniu 1014 u pacjentów w wieku ≥ 65 lat leczonych kryzotynibem. W grupach przyjmujących kryzotynib w randomizowanych badaniach 1007 i 1014 fazy III i jednoramiennym badaniu 1005 nie było pacjentów w wieku > 85 lat. W jednoramiennym badaniu 1001, wśród 154 pacjentów, był jeden pacjent z nowotworem ALK-dodatnim w wieku > 85 lat (patrz także punkty 4.2 i 5.2). Z 53 pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP w jednoramiennym badaniu 1001, 15 (28%) miało 65 lat lub więcej. W badaniu 1001 nie było pacjentów z ROS1-dodatnim w wieku > 85 lat.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kryzotynibu określono u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym ALK-dodatnim ALCL oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat z nieoperacyjnym, nawrotowym lub opornym na leczenie ALK-dodatnim IMT (patrz punkty 4.2 i 4.8). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kryzotynibu u dzieci w wieku poniżej 3 lat z ALK-dodatnim ALCL oraz u dzieci w wieku poniżej 2 lat z ALK-dodatnim IMT.

Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim ALCL (patrz punkty 4.2 i 5.2)
Stosowanie kryzotynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży z nawracającym lub opornym na leczenie układowym ALK-dodatnim ALCL oceniano w badaniu klinicznym 0912 (n=22). Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli wcześniej poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby: 14 pacjentów zostało wcześniej poddanych 1 linii leczenia systemowego, 6 pacjentów zostało wcześniej poddanych 2 liniom leczenia systemowego, natomiast 2 pacjentów zostało wcześniej poddanych więcej niż 2 liniom leczenia systemowego. Spośród 22 pacjentów włączonych do badania 0912 dwóch pacjentów zostało wcześniej poddanych przeszczepieniu szpiku kostnego. Aktualnie nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z grupy dzieci i młodzieży poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplant*) po zakończeniu leczenia kryzotynibem. Z badania wykluczono pacjentów, u których występowały pierwotne lub przerzutowe nowotwory do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). 22 pacjentów włączonych do badania 0912 otrzymywało początkową dawkę kryzotynibu wynoszącą 280 mg/m^2 pc. (16 pacjentów) lub 165 mg/m^2 pc. (6 pacjentów) dwa razy na dobę. Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności w badaniu 0912 obejmowały ORR, TTR i DoR według oceny niezależnej komisji. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,5 miesiąca.

Charakterystyka demograficzna była następująca: 23% stanowiły kobiety; mediana wieku wynosiła 11 lat; 50% pacjentów było rasy białej, a 9% rasy azjatyckiej. Stopień sprawności pacjentów na początku badania, mierzony za pomocą skali Lansky'ego (pacjenci w wieku ≤ 16 lat) lub skali sprawności Karnofsky'ego (pacjenci w wieku > 16 lat), wynosił 100 (50% pacjentów) lub 90 (27% pacjentów). Rekrutacja pacjentów w podziale na grupy wiekowe obejmowała: 4 pacjentów w wieku od 3 do < 6 lat, 11 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat i 7 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. Do badania nie włączono pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

Dane dotyczące skuteczności na podstawie oceny przez niezależną komisję bioetyczną przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Wyniki ogólnoustrojowej skuteczności u pacjentów z ALK-dodatnim ALCL w badaniu 0912

Parametr skuteczności[a]	**N=22[b]**
ORR, [% (95% CI)][c] Całkowita odpowiedź, n (%) Częściowa odpowiedź, n (%)	86 (67, 95) 17 (77) 2 (9)
TTR[d] Mediana (zakres) miesiące	 0,9 (0,8; 2,1)
DoR[d,e] Mediana (zakres) miesiące	 3,6 (0,0; 15,0)

Skróty: CI = przedział ufności; DoR = czas trwania odpowiedzi; N/n = liczba pacjentów; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; TTR = czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

a. zgodnie z oceną Niezależnej Komisji Bioetycznej, z zastosowaniem kryteriów odpowiedzi według klasyfikacji Lugano
b. na dzień zaprzestania gromadzenia danych: 19 stycznia 2018 r.
c. 95% CI w oparciu o metodę punktacji Wilsona
d. Oszacowano za pomocą statystyk opisowych.
e. Dziesięciu z 19 (53%) pacjentów zostało poddanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi. Czas trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy zostali poddani przeszczepieniu, został ocenzurowany w momencie ich ostatniej oceny nowotworu przed przeszczepem.

Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim IMT (patrz punkty 4.2 i 5.2)
Stosowanie kryzotynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży z nieoperacyjnym, nawrotowym lub opornym na leczenie ALK-dodatnim IMT oceniano w badaniu 0912 (n=14). Większość pacjentów włączonych do badania (12 z 14) zostało poddanych wcześniejszej operacji (8 pacjentów) lub wcześniejszemu leczeniu systemowemu (7 pacjentów: 5 pacjentów zostało wcześniej poddanych 1 linii leczenia systemowego, 1 pacjent został wcześniej poddany 2 liniom leczenia systemowego, natomiast 1 pacjent został wcześniej poddany więcej niż 2 liniom leczenia systemowego) z powodu choroby. Z badania wykluczono pacjentów, u których występowały pierwotne lub przerzutowe nowotwory do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Czternastu pacjentów włączonych do badania 0912 otrzymywało początkową dawkę kryzotynibu 280 mg/m^2 pc. (12 pacjentów), 165 mg/m^2 pc. (1 pacjent) lub 100 mg/m^2 pc. (1 pacjent) dwa razy na dobę. Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności w badaniu 0912 obejmowały ORR, TTR i DoR według oceny niezależnej komisji. Mediana czasu obserwacji wyniosła 17,6 miesiąca.

Charakterystyka demograficzna była następująca 64% stanowiły kobiety; mediana wieku wynosiła 6,5 roku; 71% pacjentów było rasy białej. Stopień sprawności pacjentów na początku badania, mierzony za pomocą skali Lansky'ego (pacjenci w wieku ≤ 16 lat) lub skali sprawności Karnofsky'ego (pacjenci w wieku > 16 lat), wynosił 100 (71% pacjentów), 90 (14% pacjentów) lub 80 (14% pacjentów). Rekrutacja pacjentów w podziale na grupy wiekowe obejmowała: 4 pacjentów w wieku od 2 do < 6 lat, 8 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat i 2 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. Do badania nie włączono pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Dane dotyczące skuteczności na podstawie oceny przez niezależną komisję bioetyczną przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Wyniki ogólnoustrojowej skuteczności u pacjentów z ALK-dodatnim IMT w badaniu 0912

Parametr skuteczności[a]	**N=14[b]**
ORR, [% (95% CI)][c]	86 (60, 96)
Całkowita odpowiedź, n (%)	5 (36)
Częściowa odpowiedź, n (%)	7 (50)
TTR[d]	
Mediana (zakres) miesiące	1,0 (0,8; 4,6)
DoR[d,e]	
Mediana (zakres) miesiące	14,8 (2,8; 48,9)

Skróty: CI = przedział ufności; DoR = czas trwania odpowiedzi; N/n = liczba pacjentów; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; TTR = czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

a. zgodnie z oceną Niezależnej Komisji Bioetycznej
b. na dzień zaprzestania gromadzenia danych: 19 stycznia 2018 r.
c. 95% CI w oparciu o metodę punktacji Wilsona
d. Oszacowano za pomocą statystyk opisowych.
e. U żadnego z 12 pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, nie zaobserwowano progresji choroby podczas okresu kontrolnego, a czas trwania odpowiedzi został ocenzurowany podczas ostatniej oceny nowotworu.

Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego XALKORI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z NDRP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne kryzotynibu zostały scharakteryzowane u dorosłych, chyba że wyraźnie wskazano inaczej - dzieci i młodzież.

Wchłanianie

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde
Po podaniu pojedynczej dawki doustnej na czczo kryzotynib wchłania się osiągając maksymalne stężenia w czasie 4 do 6 godzin (mediana). Podczas podawania dwa razy na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 15 dni. Bezwzględną biodostępność kryzotynibu oceniono na 43% po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg.

Posiłki wysokotłuszczowe zmniejszały AUC_{inf} i C_{max} kryzotynibu o około 14% po podaniu pojedynczej dawki 250 mg zdrowym ochotnikom. Kryzotynib można podawać z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.2).

XALKORI granulat w kapsułkach do otwierania
Po podaniu pojedynczej dawki doustnej na czczo kryzotynib w postaci granulatu w kapsułkach do otwierania jest biorównoważny z kryzotynibem w postaci kapsułek.

Wartości AUC_{inf} i C_{max} kryzotynibu w postaci granulatu doustnego w kapsułkach do otwierania, podawanego z wysokotłuszczowym/wysokokalorycznym posiłkiem, były mniejsze o odpowiednio około 15% i 23% w porównaniu z tą samą postacią leku podawanego na czczo. Kryzotynib w postaci granulatu w kapsułkach do otwierania można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Geometryczna średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) kryzotynibu wynosiła 1772 l po dożylnym podaniu dawki 50 mg, co wskazuje na intensywną dystrybucję produktu leczniczego z osocza do tkanek.

Wiązanie kryzotynibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosi 91% i nie zależy od stężenia produktu leczniczego. Badania *in vitro* sugerują, że kryzotynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp).

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami zaangażowanymi w klirens metaboliczny kryzotynibu. Głównymi szlakami metabolicznymi u ludzi była oksydacja pierścienia piperydyny do laktamu kryzotynibu oraz O-dealkilacja, z następczą koniugacją fazy 2 O-dealkilowanych metabolitów.

Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że kryzotynib jest zależnym od czasu inhibitorem CYP2B6 i CYP3A (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* wskazywały, że kliniczne interakcje lekowe w wyniku zależnej od kryzotynibu inhibicji metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6, są mało prawdopodobne.

Badania *in vitro* pokazały, że kryzotynib jest słabym inhibitorem UGT1A1 i UGT2B7 (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* wykazały jednak, że kliniczne interakcje lekowe w wyniku zależnego od kryzotynibu hamowania metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami UGT1A4, UGT1A6 lub UGT1A9, są mało prawdopodobne.

Badania *in vitro* na hepatocytach ludzkich wskazują, że kliniczne interakcje lekowe są mało prawdopodobne w wyniku zależnej od kryzotynibu indukcji metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami CYP1A2.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczych dawek kryzotynibu okres półtrwania leku w osoczu pacjentów wynosił 42 godziny.

Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu znakowanego radioaktywnie 63% i 22% podanej dawki stwierdzano, odpowiednio, w kale i moczu. Około 53% i 2,3% podanej dawki kryzotynibu pojawiało się w postaci niezmienionej, odpowiednio, w kale i moczu.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są substratami transporterów

Kryzotynib jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może potencjalnie zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami P-gp (patrz punkt 4.5).

Kryzotynib jest inhibitorem OCT1 i OCT2 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami OCT1 i OCT2 (patrz punkt 4.5).

Kryzotynib w stężeniach istotnych klinicznie u ludzi nie hamuje wychwytu wątrobowego białek transportowych: polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP)1B1 lub OATP1B3, ani nerkowego wychwytu białek transportowych: nośnika anionów organicznych (OAT)1 lub OAT3 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kliniczne interakcje lekowe, zachodzące w wyniku hamowania wychwytu wątrobowego lub nerkowego produktów leczniczych, które są substratami dla tych transporterów, są mało prawdopodobne.

Wpływ na inne białka transportowe

Kryzotynib w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem białka BSEP (ang. *bile salt export pump*) w warunkach *in vitro*.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Kryzotynib jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Pacjentów z określonymi według klasyfikacji NCI łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (z aktywnością AspAT > GGN i stężeniem bilirubiny całkowitej ≤ GGN lub z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym GGN, lecz nie więcej niż 1,5 raza), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej od > 1,5 × GGN do ≤ 3 × GGN) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 × GGN) oraz pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (z aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej ≤ GGN), stanowiących sparowaną grupę kontrolną w stosunku do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, włączono do otwartego badania klinicznego bez randomizacji (badanie 1012).

Po podawaniu kryzotynibu w dawce 250 mg dwa razy na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (N=10) stwierdzano podobną ekspozycję ogólnoustrojową na kryzotynib w stanie stacjonarnym do stwierdzonej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (N=8), przy czym ilorazy średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu, wyrażającego ekspozycję dobową w stanie stacjonarnym (AUC_{daily}), oraz C_{max} wyniosły odpowiednio 91,1% i 91,2%. Nie zaleca się dostosowywania dawki początkowej kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Po podawaniu kryzotynibu w dawce 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (N=8) stwierdzono większą ekspozycję ogólnoustrojową na kryzotynib w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (N=9) przy tej samej dawce, a iloraz średnich geometrycznych AUC_{daily} oraz C_{max} wynosiły odpowiednio 150% i 144%. Jednak ekspozycja ogólnoustrojowa na kryzotynib u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę była porównywalna ze stwierdzoną u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby stosujących dawkę 250 mg dwa razy na dobę, a ilorazy średnich geometrycznych pola powierzchni AUC_{daily} oraz C_{max} wynosiły odpowiednio 114% i 109%.

Parametry ekspozycji ogólnoustrojowej na kryzotynib, AUC_{daily} i C_{max} u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (N=6) otrzymujących kryzotynib w dawce 250 mg raz na dobę stanowiły odpowiednio około 64,7% i 72,6% wartości tych parametrów oznaczonych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących dawkę 250 mg dwa razy na dobę.

W przypadku podawania kryzotynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie jego dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Pacjenci z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 60 i < 90 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do jednoramiennych badań 1001 i 1005. Oceniono wpływ czynności nerek mierzonej na podstawie początkowej wartości klirensu kreatyniny na obserwowane minimalne stężenia kryzotynibu w stanie stacjonarnym ($C_{trough, ss}$). W badaniu 1001 skorygowana średnia geometryczna $C_{trough, ss}$ w osoczu u pacjentów z łagodnymi (N=35) i umiarkowanymi (N=8) zaburzeniami czynności nerek była odpowiednio o 5,1% i 11% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu 1005 skorygowana średnia geometryczna $C_{trough, ss}$ kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi (N=191) i umiarkowanymi (N=65) zaburzeniami czynności nerek była odpowiednio o 9,1% i 15% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto populacyjna analiza farmakokinetyczna z wykorzystaniem danych z badań 1001, 1005 i 1007 wykazała, że klirens kreatyniny nie ma znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu. Ze względu na to, że zwiększenie ekspozycji na kryzotynib było niewielkie (5%–15%), nie zaleca się dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Po podaniu pojedynczej dawki 250 mg osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, wartości AUC_{inf} i C_{max} dla kryzotynibu zwiększyły się odpowiednio o 79% i 34%, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się dostosowanie dawki kryzotynibu podczas podawania pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Populacja pediatryczna pacjentów onkologicznych
W przypadku schematu dawkowania 280 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę (około 2-krotność zalecanej dawki dla osób dorosłych) obserwowane stężenie kryzotynibu przed podaniem dawki (C_{trough}) w stanie stacjonarnym jest podobne niezależnie od kwartyli masy ciała. Obserwowana średnia wartość C_{trough} w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży w przypadku podawania dawki 280 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę wynosi 482 ng/ml, podczas gdy obserwowane średnie wartości C_{trough} w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów onkologicznych w przypadku podawania dawki 250 mg dwa razy na dobę w różnych badaniach klinicznych wynosiły od 263 do 316 ng/ml.

U dzieci i młodzieży masa ciała ma istotny wpływ na farmakokinetykę kryzotynibu, przy czym mniejszą ekspozycję na kryzotynib obserwuje się u pacjentów z większą masą ciała.

Wiek
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych uzyskanych od dorosłych w badaniach 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Masa ciała i płeć
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych uzyskanych od dorosłych w badaniach 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że masa ciała ani płeć nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu.

Pochodzenie etniczne
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że przewidywane pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) (95% CI) było o 23%–37% większe u Azjatów (N=523) niż

u pacjentów innych niż Azjaci (N=691).

W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (N=1669) następujące działania niepożądane zgłaszane były częściej u Azjatów (N=753) niż u pacjentów innych niż Azjaci (N=916), przy czym bezwzględna różnica częstości występowania wynosiła ≥ 10%: zwiększona aktywność aminotransferaz, zmniejszony apetyt, neutropenia i leukopenia. Żadne działanie niepożądane leku nie było zgłaszane z częstością ≥ 15%.

Osoby w podeszłym wieku
Dostępne są ograniczone dane w tej podgrupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.1). Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu.

Elektrofizjologia serca

Potencjalne wydłużenie odstępu QT pod wpływem kryzotynibu oceniano u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NDRP, którzy otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Wykonywano seryjne zapisy EKG w trzech powtórzeniach po podaniu pojedynczej dawki oraz w stanie stacjonarnym w celu oceny wpływu kryzotynibu na odstępy QT. U trzydziestu czterech z 1619 pacjentów (2,1%) z przynajmniej 1 po początkowej oceną EKG stwierdzono QTcF ≥ 500 ms, a u 79 z 1585 pacjentów (5,0%) z początkową i przynajmniej 1 po początkowej oceną EKG wydłużenie od wartości początkowej QTcF ≥ 60 ms, w automatycznej ocenie zapisu EKG z urządzenia (patrz punkt 4.4).

Badanie pomocnicze EKG z użyciem zaślepionych ręcznych pomiarów zapisów EKG przeprowadzono u 52 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, którzy otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. U jedenastu (21%) pacjentów nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące od ≥ 30 do < 60 ms, natomiast u jednego pacjenta (2%) nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiła maksymalna wartość QTcF ≥ 480 ms. Analiza tendencji centralnej wykazała, że wszystkie górne granice przedziału ufności 90% CI dla średniej zmiany odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych w dniu 1. cyklu 2 wynosiły < 20 ms. Analiza farmakokinetyczna i farmakodynamiczna sugerowała związek pomiędzy stężeniem kryzotynibu w osoczu a QTc. Ponadto stwierdzono, że spowolnienie czynności serca było związane ze zwiększonym stężeniem kryzotynibu w osoczu (patrz punkt 4.4), z największym średnim spowolnieniem częstości rytmu serca o 17,8 uderzeń na minutę po 8 godzinach w dniu 1. cyklu 2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 3 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym produktu leczniczego u szczurów i psów obserwowane efekty w głównych narządach docelowych dotyczyły układu pokarmowego (wymioty, zmiany stolca, zaparcie), układu krwiotwórczego (zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego), układu krążenia (mieszany blok kanałów jonowych, zwolnienie czynności serca i zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie LVEDP, wydłużenie odstępów QRS i PR oraz osłabienie kurczliwości miokardium), oraz układu rozrodczego (degeneracja spermatocytów w jądrze w okresie pachytenu, martwica pojedynczych komórek w pęcherzykach jajnika). Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych, NOAEL (ang. *No Observed Adverse Effect Levels*) był albo subterapeutyczny, albo osiągał poziom do 1,3 razy przewyższający ekspozycję kliniczną u ludzi, na podstawie AUC. Inne wyniki obejmowały wpływ na wątrobę (zwiększenie aktywności aminotransferaz) i funkcję siatkówki, oraz możliwość fosfolipidozy w wielu narządach bez skorelowanych działań toksycznych.

Kryzotynib nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście odwrotnej mutacji u bakterii (Ames). Kryzotynib wykazywał aneugeniczność w teście mikrojądrowym *in vitro* w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz w teście abberacji chromosomów limfocytów ludzkich *in vitro*. Niewielki wzrost strukturalnych abberacji chromosomalnych w stężeniach cytotoksycznych

obserwowano w ludzkich limfocytach. Na podstawie AUC stwierdzono, że poziom NOEL (ang. *no observed effect levels*) dla aneugeniczności około 1,8 do 2,1 razy przewyższał kliniczną ekspozycję u ludzi.

Nie prowadzono badań działania rakotwórczego kryzotynibu.

Nie prowadzono specyficznych badań z kryzotynibem u zwierząt w celu oceny wpływu na płodność; jednakże na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów uważa się, że kryzotynib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u ludzi. Obserwowany wpływ na układ rozrodczy męski obejmował degenerację spermatocytów w jądrach w stadium pachytenu u szczurów, otrzymujących ≥ 50 mg/kg mc./dobę przez 28 dni (ekspozycja około 1,1 do 1,3 razy przewyższająca kliniczną ekspozycję u ludzi, na podstawie AUC). Obserwowany wpływ na żeński układ rozrodczy obejmował martwicę pojedynczych komórek pęcherzyków jajnikowych szczurów otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc./dobę przez 3 dni.

Nie wykazano, aby kryzotynib wykazywał teratogenne działanie u ciężarnych szczurów lub królików. Utraty zarodka po implantacji zwiększały się po dawkach ≥ 50 mg/kg mc./dobę (przewyższających około 0,4 do 0,5 razy AUC w zalecanej dawce u ludzi) u szczurów, a zmniejszoną masę ciała płodów uznano za działanie niepożądane u szczurów i królików po dawkach, odpowiednio, 200 i 60 mg/kg mc./dobę (przewyższających 1,2 do 2,0 razy kliniczną ekspozycję u ludzi, na podstawie AUC).

U niedojrzałych szczurów obserwowano zmniejszone tworzenie kości w rosnących kościach długich po dawce kryzotynibu 150 mg/kg mc./dobę, podawanej raz na dobę przez 28 dni (przewyższającej około 3,3 do 3,9 razy kliniczną ekspozycję u ludzi, na podstawie AUC). Inne działania toksyczne, budzące wątpliwości w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży, nie były oceniane u młodych zwierząt.

Wyniki badania fototoksyczności *in vitro* wykazały, że kryzotynib może wykazywać potencjał fototoksyczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do oznakowania
Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Potasu wodorotlenek (E525)
Żelaza tlenek czarny (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg i 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania

Zawartość kapsułki
Alkohol stearylowy
Poloksamer
Sacharoza
Talk (E553b)
Hypromeloza (E464)
Makrogol (E1521)
Glicerolu monostearynian (E471)
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy (E133) lub żelaza tlenek czarny (E172)

Tusz do oznakowania
Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Potasu wodorotlenek (E525)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde

4 lata.

XALKORI 20 mg, 50 mg i 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

XALKORI 20 mg, 50 mg i 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu zawierające 60 kapsułek twardych.
Blistry z folii PCV zawierające 10 kapsułek twardych.

Każde pudełko zawiera 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

XALKORI 20 mg, 50 mg i 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania

Produkt XALKORI w postaci granulatu jest dostarczany w butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelnieniem indukcyjnym z folii aluminiowej/polietylenu, zawierających 60 kapsułek do otwierania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, np. otoczkę kapsułki po granulacie w kapsułkach do otwierania, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Puste kapsułki po granulacie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania
EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania
EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania
EU/1/12/793/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

XALKORI 20 mg, 50 mg i 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien ustalić zawartość i format materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym. Ostateczna wersja materiałów edukacyjnych powinna być zgodna z zatwierdzonymi drukami informacyjnymi.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w trakcie wprowadzania produktu do obrotu i po wprowadzeniu produktu do obrotu, wszyscy pracownicy fachowej służby zdrowia, którzy będą używać i (lub) przepisywać XALKORI otrzymają materiały edukacyjne.

Materiały edukacyjne muszą zawierać:

1. Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta.
2. Broszurę dla pacjenta (tekst uzgodniony z CHMP).
3. Kartę pacjenta (tekst uzgodniony z CHMP).

Broszura informacyjna dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Zwięzłe informacje dotyczące kryzotynibu oraz wyjaśnienie, jaki jest cel narzędzi minimalizacji ryzyka;
- Informacje dotyczące sposobu podawania kryzotynibu, w tym co należy zrobić w przypadku pominięcia dawki;
- Opis ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kryzotynibu, w tym informacje dotyczące postępowania w przypadku ich wystąpienia oraz informacje o tym, że bezzwłocznie należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią:
    - Problemy z oddychaniem związane z zapaleniem płuc/ILD
    - Zawroty głowy, omdlenia, dyskomfort w klatce piersiowej lub nieregularne bicie serca związane z bradykardią, wydłużeniem odstępu QT i niewydolnością serca
    - Nieprawidłowości w wynikach prób wątrobowych związane z hepatotoksycznością
    - Zaburzenia widzenia, w tym wskazówki dotyczące oceny objawów zaburzeń widzenia u dzieci i młodzieży
    - Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego związane z perforacją przewodu pokarmowego
- Informacja, aby powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje jakiekolwiek inne leki
- Informacja o tym, że kryzotynibu nie należy stosować w okresie ciąży oraz o konieczności stosowania bezpiecznych metod antykoncepcji (poza doustnymi środkami antykoncepcyjnymi) podczas leczenia.

Karta pacjenta powinna zawierać kluczowe informacje omówione w Broszurze informacyjnej dla pacjenta. Dającą się odłączyć Kartę pacjenta należy okazywać osobom należącym do fachowego personelu medycznego spoza zespołu opieki zdrowotnej pacjenta.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XALKORI 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XALKORI 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
kryzotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XALKORI 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XALKORI 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
kryzotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 20 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek do otwierania

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie połykać kapsułek.
<Wprowadzić kod QR>
Zeskanować kod QR w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji.
URL: www.pfizer.com
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XALKORI 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D, KOD QR

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 20 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek do otwierania

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie połykać kapsułek.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek do otwierania

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie połykać kapsułek.
<Wprowadzić kod QR>
Zeskanować kod QR w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji.
URL: www.pfizer.com
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XALKORI 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D, KOD QR

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek do otwierania

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie połykać kapsułek.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/006

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 150 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek do otwierania

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie połykać kapsułek.
<Wprowadzić kod QR>
Zeskanować kod QR w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji.
URL: www.pfizer.com
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/007

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XALKORI 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D, KOD QR

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania
kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 150 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek do otwierania

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie połykać kapsułek.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
XALKORI 250 mg kapsułki twarde
kryzotynib

Zwrot „pacjent" odnosi się zarówno do pacjenta dorosłego, jak i pacjenta z grupy dzieci i młodzieży.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek XALKORI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XALKORI
3. Jak stosować lek XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek XALKORI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek XALKORI i w jakim celu się go stosuje

XALKORI jest lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym substancję czynną kryzotynib. Stosowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z typem raka płuca, zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), który zależy od specyficznej zmiany lub defektu genu kodującego białko zwane kinazą chłoniaka anaplastycznego (ALK) lub genu zwanego ROS1.

XALKORI może być przepisany do początkowego leczenia raka płuca w zaawansowanym stadium.

XALKORI może zostać przepisany w przypadku choroby w zaawansowanym stadium, gdy wcześniejsze leczenie nie zdołało powstrzymać rozwoju choroby.

XALKORI może spowalniać lub zatrzymywać wzrost raka płuca. Może pomóc w uzyskaniu zmniejszenia guzów.

XALKORI stosowany jest w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 1 do < 18 lat) z nowotworem o nazwie chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. *anaplastic large cell lymphoma,* ALCL) lub nowotworem o nazwie zapalny guz miofibroblastyczny (ang. *inflammatory myofibroblastic tumour,* IMT), który wykazuje specyficzną rearanżację lub defekt w genie o nazwie kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK).

XALKORI może zostać przepisany dzieciom i młodzieży z ALCL, jeśli wcześniejsze leczenie nie powstrzymało rozwoju choroby.

XALKORI może zostać przepisany dzieciom i młodzieży z IMT, jeśli nie udało się powstrzymać rozwoju choroby poprzez zabieg operacyjny.

Lek ten powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku XALKORI lub przyczyny przepisania leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XALKORI

Kiedy nie stosować leku XALKORI
- jeśli pacjent ma uczulenie na kryzotynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6, „Co zawiera lek XALKORI").

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku XALKORI należy zwrócić się do lekarza:

- jeżeli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka choroba wątroby.
- jeżeli u pacjenta występowały kiedykolwiek inne choroby płuc. Niektóre choroby płuc mogą ulec zaostrzeniu w czasie przyjmowania leku XALKORI, ponieważ stosowanie tego leku może powodować wystąpienie stanu zapalnego w płucach. Objawy mogą być podobne do wywołanych przez raka płuca. Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi o jakichkolwiek nowych lub nasilających się objawach, takich jak trudności w oddychaniu, duszność lub kaszel z wydzieliną lub bez wydzieliny, lub gorączka.
- jeżeli pacjent został poinformowany o nieprawidłowościach w zapisie czynności serca po wykonaniu elektrokardiogramu (EKG), zwanych wydłużeniem odstępu QT.
- jeżeli u pacjenta wystąpi spowolnienie czynności serca.
- jeżeli u pacjenta występowały kiedykolwiek choroby żołądka lub jelit, takie jak przebicie ściany (perforacja) lub jeżeli u pacjenta występują choroby powodujące stan zapalny wewnątrz jamy brzusznej (zapalenie uchyłków jelita), lub u pacjenta stwierdzono rozsiew komórek nowotworowych wewnątrz jamy brzusznej (przerzut nowotworowy).
- jeżeli u pacjenta występują zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, zamazane widzenie oraz podwójne widzenie).
- jeżeli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.
- jeżeli pacjent jest aktualnie leczony jakimikolwiek lekami wymienionymi w punkcie „XALKORI a inne leki".

Jeśli którekolwiek z powyższych schorzeń dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Po przyjęciu leku XALKORI należy bezzwłocznie zwrócić się do lekarza:
- Jeżeli u pacjenta występują silne bóle żołądka lub brzucha, gorączka, dreszcze, duszność, przyspieszenie rytmu serca, częściowa lub całkowita utrata wzroku (w jednym oku lub obu oczach) lub zmiany rytmu wypróżnień.

Większość dostępnych informacji pochodzi od pacjentów dorosłych ze specyficznym histologicznie typem ALK-dodatniego lub ROS1-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca (gruczolakorak). Ograniczone informacje dotyczą innych histologii.

Dzieci i młodzież
Lek ten nie jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dzieci i młodzieży. Lek XALKORI należy podawać dzieciom i młodzieży pod nadzorem osoby dorosłej.

XALKORI a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach ziołowych i lekach wydawanych bez recepty.

W szczególności następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku XALKORI:

- Klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- Ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- Atazanawir, rytonawir, kobicystat, stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV i (lub) AIDS.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku XALKORI:
- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital, leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu drgawek.
- Ryfabutyna, ryfampicyna, stosowane w leczeniu gruźlicy.
- Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), lek roślinny stosowany w leczeniu depresji.

XALKORI może nasilać działania niepożądane związane z podaniem następujących leków:
- Alfentanyl i inne krótko działające leki opioidowe, takie jak fentanyl (leki przeciwbólowe stosowane w trakcie zabiegów operacyjnych).
- Chinidyna, digoksyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid, werapamil, diltiazem, stosowane w leczeniu chorób serca.
- Leki stosowane w wysokim ciśnieniu tętniczym zwane beta-adrenolitykami, takie jak atenolol, propranolol, labetolol.
- Pimozyd, stosowany w leczeniu chorób psychicznych.
- Metformina, stosowana w leczeniu cukrzycy.
- Prokainamid, stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- Cyzapryd, stosowany w leczeniu chorób żołądka.
- Cyklosporyna, syrolimus i takrolimus, stosowane u pacjentów po przeszczepach.
- Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina), stosowane w leczeniu migreny.
- Dabigatran, lek przeciwzakrzepowy stosowany w celu zmniejszenia krzepliwości krwi.
- Kolchicyna, stosowana w leczeniu dny.
- Prawastatyna, stosowana w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu.
- Klonidyna, guanfacyna, stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
- Meflochina, stosowana w zapobieganiu malarii.
- Pilokarpina, stosowana w leczeniu jaskry (ciężka choroba oczu).
- Inhibitory cholinoesterazy, stosowane w celu przywrócenia funkcji mięśni.
- Leki przeciwpsychotyczne, stosowane w leczeniu chorób psychicznych.
- Moksyfloksacyna, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- Metadon, stosowany w leczeniu bólu oraz w leczeniu uzależnienia od opioidów.
- Bupropion, stosowany w leczeniu depresji i nałogu palenia tytoniu.
- Efawirenz, raltegrawir, stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV.
- Irynotekan, stosowany w leczeniu nowotworu jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy).
- Morfina, stosowana w leczeniu ostrego bólu i bólu związanego z procesem nowotworowym.
- Nalokson, stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów i w celu ich odstawienia.

W czasie leczenia lekiem XALKORI *należy unikać* stosowania tych leków.

Doustne środki antykoncepcyjne
W przypadku przyjmowania leku XALKORI w czasie stosowania doustnej antykoncepcji, doustna antykoncepcja może nie być skuteczna.

Stosowanie leku XALKORI z jedzeniem i piciem
XALKORI można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Jednakże należy unikać picia soku grejpfrutowego oraz jedzenia grejpfrutów w czasie leczenia lekiem XALKORI, gdyż mogą one zmieniać ilość leku XALKORI w organizmie.

Ochrona przed słońcem
Należy unikać długotrwałego przebywania na słońcu. Lek XALKORI może spowodować, że skóra stanie się bardziej wrażliwa na światło słoneczne (nadwrażliwość na światło), co może przyczyniać się

do powstawania oparzeń słonecznych. Jeśli podczas stosowania leku XALKORI nie da się uniknąć przebywania na słońcu, w celu ochrony przed oparzeniami słonecznymi pacjent powinien nosić odzież ochronną i (lub) stosować kremy z filtrem przeciwsłonecznym.

Ciąża i karmienie piersią
Przed przyjęciem tego leku należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o tym, że kobieta jest w ciąży, może zajść w ciążę lub karmi piersią.

Zaleca się, aby w czasie stosowania leku XALKORI kobiety unikały zachodzenia w ciążę, a mężczyźni nie powodowali ciąży u swej partnerki, ponieważ lek ten może działać szkodliwie na dziecko. Jeśli istnieje możliwość, że osoba przyjmująca ten lek może zajść w ciążę lub doprowadzić do ciąży u partnerki, musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie leczenia i co najmniej przez 90 dni po zakończeniu terapii, gdyż doustne środki antykoncepcyjne mogą być nieskuteczne w czasie przyjmowania leku XALKORI.

Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem XALKORI, gdyż może on działać szkodliwie na karmione piersią niemowlę.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ u pacjentów w czasie leczenia lekiem XALKORI mogą wystąpić zaburzenia widzenia, zawroty głowy oraz zmęczenie.

XALKORI zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce 200 mg lub 250 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek XALKORI 200 mg i 250 mg kapsułki twarde

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka u osób dorosłych z NDRP to jedna kapsułka 250 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (całkowita dawka wynosi 500 mg).
- Zalecana dawka u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT to 280 mg/m^2 pc. przyjmowana doustnie dwa razy na dobę. Zalecana dawka zostanie obliczona przez lekarza dziecka i będzie zależała od powierzchni ciała dziecka. Maksymalna dawka dobowa u dzieci i młodzieży nie powinna przekraczać 1000 mg. Lek XALKORI należy podawać pod nadzorem osoby dorosłej.
- Zalecaną dawkę należy przyjmować rano i wieczorem.
- Należy przyjmować kapsułki każdego dnia mniej więcej o tej samej porze.
- Kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu, ale zawsze należy unikać spożywania grejpfrutów.
- Kapsułki należy połknąć w całości, bez rozkruszania, rozpuszczania lub otwierania.

W razie konieczności lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki przyjmowanej doustnie. Lekarz może podjąć decyzję o całkowitym zaprzestaniu leczenia, jeśli pacjent nie będzie tolerował leku XALKORI.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku XALKORI
Jeżeli przypadkowo pacjent przyjmie za dużo kapsułek, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Konieczna może być pomoc medyczna.

Pominięcie przyjęcia leku XALKORI
W przypadku pominięcia kapsułki postępowanie zależy od czasu, jaki pozostał do przyjęcia następnej dawki leku.

- Jeśli do następnej dawki pozostało **6 godzin lub więcej,** należy jak najszybciej przyjąć pominiętą kapsułkę. Następną kapsułkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do następnej dawki pozostało **mniej niż 6 godzin**, należy pominąć opuszczoną kapsułkę. Następną kapsułkę należy przyjąć o zwykłej porze.

W czasie następnej wizyty należy powiedzieć lekarzowi o pominięciu kapsułki.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch kapsułek w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Jeśli wystąpią wymioty po przyjęciu dawki leku XALKORI, nie należy stosować dodatkowej dawki, tylko przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Przerwanie stosowania leku XALKORI
Ważne jest, aby codziennie przyjmować lek XALKORI, tak długo jak zaleca to lekarz. Jeżeli pacjent nie może przyjmować leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub jeżeli pacjent uważa, że lek nie jest mu dłużej potrzebny, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Chociaż nie wszystkie działania niepożądane zidentyfikowane u dorosłych z NDRP obserwowano u dzieci i młodzieży z ALCL lub IMT, występowanie tych samych działań niepożądanych, które zgłoszono u pacjentów dorosłych z rakiem płuca, należy rozważyć u dzieci i młodzieży z ALCL lub IMT.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych (patrz także punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku XALKORI”):

- **Niewydolność wątroby**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku większego niż zwykle uczucia zmęczenia, zażółcenia skóry i białkówek oczu, ciemnego lub brązowego (kolor herbaty) zabarwienia moczu, nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, bólu w prawej części brzucha, świądu, łatwiejszego niż zazwyczaj powstawania siniaków. Lekarz może wykonać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby, a jeśli wyniki badań będą nieprawidłowe, zdecydować o zmniejszeniu dawki leku XALKORI lub o jego odstawieniu.

- **Zapalenie płuc**
  Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeżeli wystąpią trudności w oddychaniu, zwłaszcza jeżeli są związane z kaszlem lub gorączką.

- **Zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutrofili)**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia gorączki lub zakażenia. Lekarz może wykonać badanie krwi, i w przypadku nieprawidłowości, może zadecydować o zmniejszeniu dawki leku XALKORI.

- **Zawroty głowy, omdlenie lub dyskomfort w klatce piersiowej**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów, gdyż mogą one wskazywać na zmiany w aktywności elektrycznej serca (widocznej na elektrokardiogramie) lub o zaburzeniach rytmu serca. Lekarz może wykonać elektrokardiogram, aby sprawdzić czy w trakcie leczenia lekiem XALKORI nie wystąpiły problemy z sercem.

- **Częściowa lub całkowita utrata wzroku w jednym oku lub obu oczach**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia nowych problemów ze wzrokiem, utraty wzroku lub jakiejkolwiek zmiany w polu widzenia, na przykład w przypadku problemów z widzeniem w jednym oku lub obu oczach. Lekarz może przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia lekiem XALKORI i skierować pacjenta na konsultację okulistyczną.

  Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT przyjmujące lek XALKORI: Przed rozpoczęciem stosowania leku XALKORI oraz w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia lekarz powinien skierować pacjenta na konsultację okulistyczną w celu sprawdzenia, czy nie występują u niego problemy ze wzrokiem. Podczas stosowania leku XALKORI pacjent powinien być poddawany badaniom okulistycznym co 3 miesiące lub częściej, jeśli pojawią się nowe problemy ze wzrokiem.

- **Ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (żołądkowo-jelitowe) u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT**
  Lek XALKORI może powodować ciężką biegunkę, nudności lub wymioty. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lekiem XALKORI u pacjenta wystąpią problemy z połykaniem, wymioty lub biegunka. Lekarz, w razie potrzeby, może zalecić przyjmowanie odpowiednich leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub zapobiegających nudnościom. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów lekarz może również zalecić spożywanie większej ilości płynów lub przepisać odpowiednią suplementację elektrolitów albo zalecić inne metody wspomagania żywieniowego.

Inne działania niepożądane leku XALKORI u pacjentów dorosłych z NDRP mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, męty lub podwójne widzenie, często występujące wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekiem XALKORI).
- Zaburzenia żołądka, w tym wymioty, biegunka, nudności.
- Obrzęk (nadmierna ilość płynu w tkankach, powodująca obrzęk dłoni i stóp).
- Zaparcie.
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby we krwi.
- Zmniejszenie apetytu.
- Zmęczenie.
- Zawroty głowy.
- Neuropatia (uczucie drętwienia lub mrowienia w stawach lub kończynach).
- Zaburzenia smaku.
- Ból brzucha.
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość).
- Wysypka skórna.
- Spowolnienie czynności serca.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)
- Niestrawność.
- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek).
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej we krwi (wskaźnika zaburzeń czynności lub uszkodzenia narządów, w szczególności wątroby, trzustki, kości, tarczycy lub pęcherzyka żółciowego).

- Hipofosfatemia (małe stężenie fosforanów we krwi, które może powodować dezorientację lub osłabienie mięśni).
- Zamknięte przestrzenie wypełnione płynem w nerkach (torbiele nerek).
- Omdlenia.
- Zapalenie przełyku.
- Zmniejszenie stężenia testosteronu, tj. męskiego hormonu płciowego.
- Niewydolność serca.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)
- Przebicie ściany (perforacja) żołądka lub jelita.
- Nadwrażliwość na światło słoneczne.
- Zwiększone parametry badań krwi sprawdzających uszkodzenie mięśni (duża aktywność fosfokinazy kreatynowej).

Inne działania niepożądane leku XALKORI u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby.
- Zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, męty lub podwójne widzenie, często występujące wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekiem XALKORI).
- Ból brzucha.
- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek).
- Niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych).
- Zmniejszona liczba płytek krwi w badaniach krwi (może wpływać na zwiększone ryzyko krwawienia i skłonność do tworzenia się siniaków).
- Zmęczenie.
- Zmniejszenie apetytu.
- Zaparcia.
- Obrzęk (nadmiar płynu w tkankach ciała powodujący obrzęk dłoni i stóp).
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej we krwi (wskaźnik zaburzeń czynności lub uszkodzenia narządów, zwłaszcza wątroby, trzustki, kości, tarczycy lub pęcherzyka żółciowego).
- Neuropatia (uczucie drętwienia lub mrowienia w stawach lub kończynach).
- Zawroty głowy.
- Niestrawność.
- Zaburzenia smaku.
- Hipofosfatemia (małe stężenie fosforanów we krwi, które może powodować dezorientację lub osłabienie mięśni).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)
- Wysypka skórna.
- Zapalenie przełyku.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek XALKORI

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub występują na nim oznaki próby otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek XALKORI

- Substancją czynną leku XALKORI jest kryzotynib.
  XALKORI 200 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 200 mg kryzotynibu.
  XALKORI 250 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 250 mg kryzotynibu.

- Pozostałe składniki to (patrz również punkt 2 „XALKORI zawiera sód”):
  Zawartość kapsułki: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan bezwodny, karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A), magnezu stearynian.
  *Otoczka kapsułki: ż*elatyna, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czerwony (E172).
  Tusz do oznakowania: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), potasu wodorotlenek (E525) i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek XALKORI i co zawiera opakowanie

XALKORI 200 mg są dostarczane jako twarde żelatynowe kapsułki z różowym wieczkiem i białym korpusem, z czarnym nadrukiem „Pfizer” na wieczku oraz „CRZ 200” na korpusie.

XALKORI 250 mg są dostarczane jako twarde żelatynowe kapsułki z różowym wieczkiem i korpusem, z czarnym nadrukiem „Pfizer” na wieczku oraz „CRZ 250” na korpusie.

Lek jest dostępny w opakowaniach z blistrami zawierającymi 60 kapsułek twardych oraz w plastikowych butelkach zawierających 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania
XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania
XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania
kryzotynib

Zwrot „pacjent" odnosi się zarówno do pacjenta dorosłego, jak i pacjenta z grupy dzieci i młodzieży.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek XALKORI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XALKORI
3. Jak stosować lek XALKORI granulat w kapsułkach do otwierania
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek XALKORI
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja stosowania

1. Co to jest lek XALKORI i w jakim celu się go stosuje

XALKORI jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną kryzotynib. Stosowany jest on w leczeniu dorosłych pacjentów z typem raka płuca o nazwie niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), który charakteryzuje się specyficzną rearanżacją lub defektem w genie kodującym białko o nazwie kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK) lub w genie o nazwie ROS1.

Lek XALKORI stosowany jest w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 1 do < 18 lat) z nowotworem o nazwie chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. *anaplastic large cell lymphoma,* ALCL) lub nowotworem o nazwie zapalny guz miofibroblastyczny (ang. *inflammatory myofibroblastic tumour,* IMT), który charakteryzuje się specyficzną rearanżacją lub defektem w genie o nazwie kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK).

Lek XALKORI może zostać przepisany dzieciom i młodzieży z ALCL, jeśli wcześniejsze leczenie nie powstrzymało rozwoju choroby.

Lek XALKORI może zostać przepisany dzieciom i młodzieży z IMT, jeśli nie udało się powstrzymać rozwoju choroby poprzez zabieg operacyjny.

Lek ten powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku XALKORI lub powodu przepisania tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XALKORI

Kiedy nie przyjmować leku XALKORI
- jeśli pacjent ma uczulenie na kryzotynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6, „Co zawiera lek XALKORI").

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku XALKORI należy omówić to z lekarzem:

- jeżeli u pacjenta występuje choroba wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim;
- jeżeli u pacjenta występowały kiedykolwiek inne choroby płuc. Niektóre choroby płuc mogą ulec zaostrzeniu w czasie przyjmowania leku XALKORI, ponieważ stosowanie tego leku może powodować wystąpienie stanu zapalnego w płucach. Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi o jakichkolwiek nowych lub nasilających się objawach, takich jak trudności w oddychaniu, duszność lub kaszel z wydzieliną lub bez wydzieliny, lub gorączka;
- jeżeli pacjent został poinformowany o nieprawidłowościach w zapisie czynności serca o nazwie wydłużenie odstępu QT po wykonaniu badania EKG;
- jeżeli u pacjenta występuje spowolnienie czynności serca;
- jeżeli u pacjenta występowały kiedykolwiek choroby żołądka lub jelit, takie jak przebicie ściany (perforacja) lub jeżeli u pacjenta występują choroby powodujące stan zapalny wewnątrz jamy brzusznej (zapalenie uchyłków jelita), albo u pacjenta stwierdzono rozsiew komórek nowotworowych wewnątrz jamy brzusznej (przerzut nowotworowy);
- jeżeli u pacjenta występują zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, zamazane widzenie oraz podwójne widzenie);
- jeżeli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek;
- jeżeli pacjent jest aktualnie leczony jakimikolwiek lekami wymienionymi w punkcie „Lek XALKORI a inne leki".

Jeżeli którekolwiek z powyższych schorzeń dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Po przyjęciu leku XALKORI należy bezzwłocznie zwrócić się do lekarza:
- Jeżeli u pacjenta występują silne bóle żołądka lub brzucha, gorączka, dreszcze, duszność, przyspieszenie rytmu serca, częściowa lub całkowita utrata wzroku (w jednym oku lub obu oczach) lub zmiany rytmu wypróżnień.

Dzieci i młodzież
Lek ten nie jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 1 roku z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT. Lek XALKORI należy podawać dzieciom i młodzieży pod nadzorem osoby dorosłej.

Lek XALKORI a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach ziołowych i lekach wydawanych bez recepty.

W szczególności następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku XALKORI:
- Klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna — antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- Ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol — stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- Atazanawir, rytonawir, kobicystat — stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV i (lub) AIDS.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku XALKORI:

- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital — leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu drgawek.
- Ryfabutyna, ryfampicyna — stosowane w leczeniu gruźlicy.
- Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) — produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

Lek XALKORI może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem następujących leków:
- Alfentanyl i inne krótko działające leki opioidowe, takie jak fentanyl (leki przeciwbólowe stosowane w trakcie zabiegów operacyjnych).
- Chinidyna, digoksyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid, werapamil, diltiazem — stosowane w leczeniu chorób serca.
- Leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi zwane beta-adrenolitykami, takie jak atenolol, propranolol, labetolol.
- Pimozyd — stosowany w leczeniu chorób psychicznych.
- Metformina — stosowana w leczeniu cukrzycy.
- Prokainamid — stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- Cyzapryd — stosowany w leczeniu chorób żołądka.
- Cyklosporyna, syrolimus i takrolimus — stosowane u pacjentów po przeszczepach.
- Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina) — stosowane w leczeniu migreny.
- Dabigatran — lek przeciwzakrzepowy stosowany w celu zmniejszenia krzepliwości krwi.
- Kolchicyna — stosowana w leczeniu dny moczanowej.
- Prawastatyna — stosowana w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu.
- Klonidyna, guanfacyna — stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
- Meflochina — stosowana w zapobieganiu malarii.
- Pilokarpina — stosowana w leczeniu jaskry (ciężka choroba oczu).
- Inhibitory cholinoesterazy — stosowane w celu przywrócenia funkcji mięśni.
- Leki przeciwpsychotyczne — stosowane w leczeniu chorób psychicznych.
- Moksyfloksacyna — stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- Metadon — stosowany w leczeniu bólu oraz w leczeniu uzależnienia od opioidów.
- Bupropion — stosowany w leczeniu depresji i nałogu palenia tytoniu.
- Efawirenz, raltegrawir — stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV.
- Irynotekan — stosowany w leczeniu nowotworu jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy).
- Morfina — stosowana w leczeniu ostrego bólu i bólu związanego z procesem nowotworowym.
- Nalokson — stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów i w celu ich odstawienia.

W czasie leczenia lekiem XALKORI *należy unikać* stosowania tych leków.

Doustne środki antykoncepcyjne
Jeśli lek XALKORI jest przyjmowany w czasie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, doustne środki antykoncepcyjne mogą nie być skuteczne.

Stosowanie leku XALKORI z jedzeniem i piciem
Lek XALKORI można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Nie należy posypywać posiłków granulatem leku XALKORI. Podczas leczenia lekiem XALKORI nie należy pić soku grejpfrutowego ani spożywać grejpfrutów, ponieważ mogą one zmieniać ilość leku w organizmie.

Ochrona przed słońcem
Należy unikać długotrwałego przebywania na słońcu. Lek XALKORI może spowodować, że skóra stanie się bardziej wrażliwa na światło słoneczne (nadwrażliwość na światło), co może przyczyniać się do powstawania oparzeń słonecznych. Jeśli podczas stosowania leku XALKORI nie da się uniknąć przebywania na słońcu, w celu ochrony przed oparzeniami słonecznymi pacjent powinien nosić odzież ochronną i (lub) stosować kremy z filtrem przeciwsłonecznym.

Ciąża i karmienie piersią
Przed przyjęciem tego leku należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o tym, że kobieta jest w ciąży, może zajść w ciążę lub karmi piersią.

Zaleca się, aby w czasie stosowania leku XALKORI pacjentki unikały zachodzenia w ciążę, a mężczyźni stosowali skuteczne metody antykoncepcji, ponieważ ten lek może mieć szkodliwy wpływ na dziecko. Jeśli istnieje możliwość, że osoba przyjmująca ten lek może zajść w ciążę lub doprowadzić do ciąży u swojej partnerki, musi stosować odpowiednią metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 90 dni po zakończeniu terapii, gdyż doustne środki antykoncepcyjne mogą być nieskuteczne w czasie przyjmowania leku XALKORI.

Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia lekiem XALKORI, gdyż może on działać szkodliwie na karmione piersią niemowlę.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ u pacjentów w czasie leczenia lekiem XALKORI mogą wystąpić zaburzenia widzenia, zawroty głowy oraz zmęczenie.

Lek XALKORI zawiera sacharozę
Jeżeli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak stosować lek XALKORI granulat w kapsułkach do otwierania

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT to 280 mg/m^2 pc., przyjmowana doustnie dwa razy na dobę. Zalecana dawka zostanie obliczona przez lekarza dziecka i będzie zależała od powierzchni ciała dziecka. Maksymalna dawka dobowa u dzieci i młodzieży nie powinna przekraczać 1000 mg. Lek XALKORI należy podawać pod nadzorem osoby dorosłej.
- Zalecaną dawkę należy podawać jeden raz rano i jeden raz wieczorem.
- Granulat należy podawać każdego dnia mniej więcej o tej samej porze.
- Granulat należy podawać doustnie i nie należy go rozgniatać, żuć ani posypywać na jedzenie.
- Nie należy połykać otoczki kapsułki.

Sposób podawania
Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania granulatu leku XALKORI znajdują się w punkcie 7 „Instrukcja stosowania” na końcu tej ulotki.

- Kapsułkę należy przytrzymać w taki sposób, aby napis „Pfizer” znajdował się na górze, a następnie postukać w kapsułkę, aby upewnić się, że cały granulat znajduje się w dolnej połowie kapsułki.
- Delikatnie ścisnąć dolną część kapsułki.
- Odkręcić górną część kapsułki.
- Wsypać granulat bezpośrednio do ust dziecka ALBO wsypać na łyżeczkę lub miarkę na lek, a następnie podać do ust dziecka.
- Postukać w otwartą kapsułkę, aby upewnić się, że cały granulat został podany.
- Jeśli nie można przyjąć całej dawki za jednym razem, należy podawać ją porcjami aż do podania całej dawki.

- Bezzwłocznie po podaniu granulat należy popić wodą, aby upewnić się, że cały granulat został połknięty.
- Po połknięciu granulatu można podać inne płyny lub pokarmy, z wyjątkiem soku grejpfrutowego i grejpfrutów.

W razie konieczności lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki przyjmowanej doustnie. Lekarz może również podjąć decyzję o całkowitym zaprzestaniu leczenia, jeśli pacjent nie będzie tolerował leku XALKORI.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku XALKORI
Jeżeli pacjent przypadkowo przyjmie za dużo kapsułek, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku XALKORI
W przypadku pominięcia przyjęcia kapsułki postępowanie zależy od czasu, jaki pozostał do przyjęcia następnej dawki leku.
- Jeśli do następnej dawki pozostało **6 godzin lub więcej**, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą kapsułkę. Następną kapsułkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do następnej dawki pozostało **mniej niż 6 godzin**, nie należy przyjmować pominiętej kapsułki. Następną kapsułkę należy przyjąć o zwykłej porze.

W czasie następnej wizyty należy powiedzieć lekarzowi o pominięciu dawki leku.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu dawki leku XALKORI; nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku XALKORI
Ważne jest, aby przyjmować lek XALKORI codziennie, tak długo jak zaleca to lekarz. Jeśli pacjent nie może przyjmować leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub uważa, że przyjmowanie tego leku nie jest już dłużej konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Chociaż nie wszystkie działania niepożądane zidentyfikowane u dorosłych z NDRP obserwowano u dzieci i młodzieży z ALCL lub IMT, występowanie tych samych działań niepożądanych, które zgłoszono u pacjentów dorosłych z rakiem płuca, należy rozważyć u dzieci i młodzieży z ALCL lub IMT.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych (patrz także punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku XALKORI”):

- **Niewydolność wątroby**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku większego niż zwykle uczucia zmęczenia, zażółcenia skóry i białkówek oczu, ciemnego lub brązowego (koloru herbaty) zabarwienia moczu, nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, bólu po prawej stronie

brzucha, świądu, zwiększonej skłonności do powstawania siniaków. Lekarz może zlecić wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby, a jeśli wyniki badań będą nieprawidłowe — zdecydować o zmniejszeniu dawki leku XALKORI lub o jego odstawieniu.

- **Zapalenie płuc**
  Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu, zwłaszcza jeśli towarzyszy im kaszel lub gorączka.

- **Zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutrofili)**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia gorączki lub zakażenia. Lekarz może zlecić wykonanie badań krwi, a w przypadku wystąpienia nieprawidłowości może zadecydować o zmniejszeniu dawki leku XALKORI.

- **Zawroty głowy, omdlenia lub dyskomfort w klatce piersiowej**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów, gdyż mogą one wskazywać na zmiany w aktywności elektrycznej serca (widoczne na elektrokardiogramie) lub o zaburzeniach rytmu serca. Lekarz może zlecić wykonanie badania EKG, aby sprawdzić czy w trakcie leczenia lekiem XALKORI nie wystąpiły problemy z sercem.

- **Częściowa lub całkowita utrata wzroku w jednym oku lub obu oczach**
  Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia nowych problemów ze wzrokiem, utraty wzroku lub jakiejkolwiek zmiany w polu widzenia, na przykład w przypadku problemów z widzeniem w jednym oku lub obu oczach. Lekarz może zalecić przerwanie lub całkowite zaprzestanie leczenia lekiem XALKORI i skierować pacjenta na konsultację okulistyczną.

  Dzieci i młodzież z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT przyjmujące lek XALKORI: Przed rozpoczęciem stosowania leku XALKORI oraz w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia lekarz powinien skierować pacjenta na konsultację okulistyczną w celu sprawdzenia, czy nie występują u niego problemy ze wzrokiem. Podczas stosowania leku XALKORI pacjent powinien być poddawany badaniom okulistycznym co 3 miesiące lub częściej, jeśli pojawią się nowe problemy ze wzrokiem.

- **Ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (żołądkowo-jelitowe) u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT**
  Lek XALKORI może powodować ciężką biegunkę, nudności lub wymioty. Należy bezzwłocznie poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lekiem XALKORI u pacjenta wystąpią problemy z połykaniem, wymioty lub biegunka. Lekarz, w razie potrzeby, może zalecić przyjmowanie odpowiednich leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub zapobiegających nudnościom. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów lekarz może również zalecić spożywanie większej ilości płynów lub przepisać odpowiednią suplementację elektrolitów albo zalecić inne metody wspomagania żywieniowego.

Inne działania niepożądane leku XALKORI obserwowane u pacjentów dorosłych z NDRP mogą obejmować:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, męty lub podwójne widzenie, często występujące wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekiem XALKORI)
- Zaburzenia żołądkowe, w tym wymioty, biegunka, nudności
- Obrzęk (nadmierna ilość płynu w tkankach powodująca obrzęk dłoni i stóp)
- Zaparcia
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby we krwi
- Zmniejszenie apetytu

- Zmęczenie
- Zawroty głowy
- Neuropatia (uczucie drętwienia lub mrowienia w stawach lub kończynach)
- Zaburzenia smaku
- Ból w jamie brzusznej
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi (niedokrwistość)
- Wysypka skórna
- Spowolnienie częstości akcji serca

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- Niestrawność
- Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek)
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej we krwi (wskaźnika zaburzeń czynności lub uszkodzenia narządów, w szczególności wątroby, trzustki, kości, tarczycy lub pęcherzyka żółciowego)
- Hipofosfatemia (małe stężenie fosforanów we krwi, co może powodować dezorientację lub osłabienie mięśni)
- Zamknięte przestrzenie wypełnione płynem w nerkach (torbiele nerek)
- Omdlenia
- Zapalenie przełyku
- Zmniejszenie stężenia testosteronu, tj. męskiego hormonu płciowego
- Niewydolność serca

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Przebicie ściany (perforacja) żołądka lub jelita
- Nadwrażliwość na światło słoneczne
- Zwiększone parametry badań krwi sprawdzających uszkodzenie mięśni (zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej)

Inne działania niepożądane leku XALKORI u dzieci i młodzieży z ALK-dodatnim ALCL lub ALK-dodatnim IMT mogą obejmować:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby we krwi
- Zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, męty lub podwójne widzenie, często występujące wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekiem XALKORI)
- Ból w jamie brzusznej
- Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek)
- Niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych)
- Zmniejszona liczba płytek krwi w badaniach krwi (może wpływać na zwiększone ryzyko krwawienia i skłonność do tworzenia się siniaków)
- Zmęczenie
- Zmniejszenie apetytu
- Zaparcia
- Obrzęk (nadmierna ilość płynu w tkankach powodująca obrzęk dłoni i stóp)
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej we krwi (wskaźnika zaburzeń czynności lub uszkodzenia narządów, w szczególności wątroby, trzustki, kości, tarczycy lub pęcherzyka żółciowego)
- Neuropatia (uczucie drętwienia lub mrowienia w stawach lub kończynach)
- Zawroty głowy
- Niestrawność
- Zaburzenia smaku

- Hipofosfatemia (małe stężenie fosforanów we krwi, co może powodować dezorientację lub osłabienie mięśni)

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- Wysypka skórna
- Zapalenie przełyku

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek XALKORI

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.
- Nie należy stosować leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub wykazuje oznaki otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Pustą kapsułkę XALKORI granulat do podawania doustnego należy wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek XALKORI
– Substancją czynną leku XALKORI jest kryzotynib.
XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania: każda kapsułka zawiera 20 mg kryzotynibu
XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania: każda kapsułka zawiera 50 mg kryzotynibu
XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania: każda kapsułka zawiera 150 mg kryzotynibu

– Pozostałe składniki to (patrz również punkt 2 „Lek XALKORI zawiera sacharozę"):
Zawartość granulatu: alkohol stearylowy, poloksamer, sacharoza, talk (E553b), hypromeloza (E464), makrogol (E1521), glicerolu monostearynian (E471), triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha.
Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), błękit brylantowy (E133) lub żelaza tlenek czarny (E172).
Tusz do oznakowania: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), potasu wodorotlenek (E525), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek XALKORI i co zawiera opakowanie
XALKORI granulat w kapsułkach do otwierania ma barwę białą do prawie białej.
XALKORI 20 mg granulat w kapsułkach do otwierania składa się z jasnoniebieskiego wieczka z czarnym nadrukiem „Pfizer" i białego korpusu z czarnym nadrukiem „CRZ 20".

XALKORI 50 mg granulat w kapsułkach do otwierania składa się z szarego wieczka z czarnym nadrukiem „Pfizer" i jasnoszarego korpusu z czarnym nadrukiem „CRZ 50".

XALKORI 150 mg granulat w kapsułkach do otwierania składa się z jasnoniebieskiego wieczka z czarnym nadrukiem „Pfizer” i jasnoniebieskiego korpusu z czarnym nadrukiem „CRZ 150”.

Lek dostępny jest w plastikowych butelkach zawierających 60 kapsułek do otwierania.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 A.E.
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku oraz informacje w różnych językach są dostępne po zeskanowaniu kodu QR umieszczonego na pudełku przy użyciu urządzenia mobilnego.

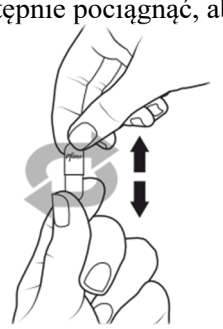
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja stosowania

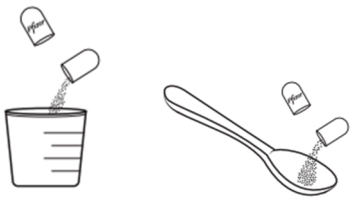
Przed zastosowaniem leku XALKORI w postaci granulatu w kapsułkach do otwierania należy zapoznać się z całą treścią zamieszczoną w punkcie 7.

Materiały potrzebne do podawania leku XALKORI w postaci granulatu:
- Lek XALKORI w postaci granulatu zawartego w kapsułce (kapsułkach), który zalecił lekarz.
- Opcjonalna łyżka lub miarka na lek dostarczona przez użytkownika.

Przygotowanie leku XALKORI granulat (kroki od 1 do 3):

Krok 1	Z każdej butelki (butelek) należy wyjąć liczbę kapsułek potrzebną do uzyskania przepisanej dawki leku XALKORI w postaci granulatu.
Krok 2	• Przytrzymać kapsułkę tak, aby napis „Pfizer” znajdował się na górze. • Postukać w kapsułkę, aby upewnić się, że granulat opadł na dno. Delikatnie ścisnąć dolną część kapsułki, aby oddzielić jej górną część od dolnej.
Krok 3	Ostrożnie przytrzymać i przekręcić górną i dolną część kapsułki w przeciwnych kierunkach, a następnie pociągnąć, aby otworzyć kapsułkę. 

Podawanie leku XALKORI w postaci granulatu (krok 4): Istnieją **2 możliwości** podawania dziecku granulatu doustnego.

<table>
<tr><td rowspan="2">Krok 4</td><td>Opcja 1
(Podanie bezpośrednio do ust dziecka)</td><td>• Wsypać całą zawartość granulatu z 1 kapsułki bezpośrednio do ust dziecka.
• Delikatnie postukać palcem w korpus kapsułki w celu całkowitego przesunięcia granulatu.
• Bezzwłocznie po podaniu leku XALKORI w postaci granulatu należy podać taką ilość wody, aby mieć pewność, że cały granulat został połknięty.
• Jeśli do podania zalecanej dawki wymagana jest więcej niż 1 kapsułka, należy powtórzyć podawanie granulatu doustnego z każdej otwartej kapsułki, a następnie podać wodę.
 </td></tr>
<tr><td>Opcja 2
(Podanie z dozownika)</td><td>• Wysypać granulat z kapsułki (kapsułek), które składają się na przepisaną dawkę, do suchego dozownika.
• Wsypać całą zawartość granulatu z dozownika do ust dziecka.
• Bezzwłocznie po podaniu leku XALKORI w postaci granulatu należy podać taką ilość wody, aby mieć pewność, że cały granulat został połknięty.
• Jeśli dziecko nie może przyjąć przepisanej dawki za jednym razem, należy podawać granulat doustny w porcjach dostosowanych do dziecka, podając mu wodę do popicia, aż do przyjęcia całej przepisanej dawki.
  </td></tr>
</table>

Po zakończeniu kroku 4 można podawać inne płyny lub pokarmy, z wyjątkiem soku grejpfrutowego lub grejpfruta.

W razie wątpliwości dotyczących sposobu przygotowania lub podania dziecku przepisanej dawki leku XALKORI w postaci granulatu, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.