

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly
XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie
XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie
XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg krizotinibu.

XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg krizotinibu.

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie

Každá kapsula obsahuje 20 mg krizotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula na otváranie obsahuje 6 mg sacharózy.

XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie

Každá kapsula obsahuje 50 mg krizotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula na otváranie obsahuje 14 mg sacharózy.

XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

Každá kapsula obsahuje 150 mg krizotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 43 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly

Biela nepriehľadná a ružová nepriehľadná tvrdá kapsula s vytlačeným nápisom „Pfizer“ na viečku a „CRZ 200“ na tele kapsuly.

XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly

Ružová nepriehľadná tvrdá kapsula s vytlačeným nápisom „Pfizer“ na viečku a „CRZ 250“ na tele kapsuly.

Granulát v kapsule na otváranie

Granulát je biely až sivobiely a nachádza sa v nepriehľadnej tvrdej kapsule.

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie

Svetlomodré viečko, na ktorom je čiernou farbou vytlačený nápis „Pfizer“ a biele telo, na ktorom je

čiernou farbou vytlačené „CRZ 20“.

XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie

Sivé viečko, na ktorom je čiernou farbou vytlačený nápis „Pfizer“ a svetlosivé telo, na ktorom je čiernou farbou vytlačené „CRZ 50“.

XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

Svetlomodré viečko, na ktorom je čiernou farbou vytlačený nápis „Pfizer“ a svetlomodré telo, na ktorom je čiernou farbou vytlačené „CRZ 150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

XALKORI ako monoterapia je indikované:

- na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer) s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK, anaplastic lymphoma kinase)
- na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK) po predchádzajúcej liečbe
- na liečbu dospelých pacientov s ROS1-pozitívnym pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC)
- na liečbu pediatrických pacientov (vo veku ≥ 1 až < 18 rokov) s relapsovaným alebo refraktérnym systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (ALCL, anaplastic large cell lymphoma) s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK)
- na liečbu pediatrických pacientov (vo veku ≥ 1 až < 18 rokov) s neresekovateľným, rekurentným alebo refraktérnym zápalovým myofibroblastickým tumorom (IMT, inflammatory myofibroblastic tumor) s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu XALKORI má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Testovanie ALK a ROS1

Pre výber pacientov vhodných na liečbu XALKORI je potrebná presná a validovaná analytická metóda na testovanie buď ALK alebo ROS1 (pozri časť 5.1, informácie o testoch používaných v klinických skúšaníach).

ALK pozitivita NSCLC, ROS1 pozitivita NSCLC, ALK-pozitivita ALCL alebo ALK-pozitivita IMT sa má stanoviť pred začiatkom liečby krizotinibom. Hodnotenie sa má vykonávať v laboratóriách s preukázanou odbornou spôsobilosťou v používaní tejto špecifickej technológie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC

Odporúčaný režim dávkovania krizotinibu je 250 mg dvakrát denne (500 mg denne) užívaných kontinuálne.

Pediatrickí pacienti s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT

Odporúčaný začiatkový režim dávkovania krizotinibu u pediatrických pacientov je založený na ploche povrchu tela (body surface area; BSA). Odporúčané dávkovanie krizotinibu pre pediatrických pacientov s ALCL alebo IMT je 280 mg/m² perorálne dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov s BSA $\geq 1,34$ m² je uvedené v tabuľke 1. Ak je to potrebné, získajte požadovanú dávku kombináciou rôznych síl krizotinibových kapsúl.

Tabuľka 1. Pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela (BSA) $\geq 1,34$ m²: Odporúčané začiatkové dávkovanie krizotinibových kapsúl*

Plocha povrchu tela (BSA)**	Dávka (dvakrát denne)	Celková denná dávka
1,34 – 1,51 m ²	400 mg (2 × 200 mg kapsula)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1 × 200 mg kapsula + 1 × 250 mg kapsula)	900 mg
$\geq 1,70$ m ²	500 mg (2 × 250 mg kapsula)	1 000 mg

* Vzťahuje sa na XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly.

** Pre pediatrických pacientov s BSA < 1,34 m² pozri tabuľku 2.

Pre pediatrických pacientov s BSA < 1,34 m² sa má použiť lieková forma XALKORI granulát v kapsulách na otváranie. Odporúčané dávkovanie pre pediatrických pacientov s BSA < 1,34 m² je uvedené v tabuľke 2.

Granulát v kapsulách je dostupný v 3 silách: 20 mg, 50 mg a 150 mg krizotinibu. Ak je to potrebné, požadovanú dávku je možné získať kombináciou rôznych síl krizotinibového granulátu v kapsulách na otváranie. Na jednu dávku nebude potrebných viac ako 4 kapsuly (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela (BSA) 0,38 m² až 1,33 m²: Odporúčané začiatkové dávkovanie krizotinibového granulátu*

Plocha povrchu tela (BSA)**	Dávka (dvakrát denne)	Celková denná dávka
0,38 až 0,46 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,47 až 0,51 m ²	140 mg (2 × 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
0,52 až 0,61 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,62 až 0,80 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg
0,81 až 0,97 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
0,98 až 1,16 m ²	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
1,17 až 1,33 m ²	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* Vzťahuje sa na 20 mg, 50 mg a 150 mg krizotinibový granulát v kapsulách na otváranie.

** Odporúčané dávkovanie pre pacientov s BSA nižšou ako 0,38 m² nebolo stanovené. Pre pediatrických pacientov s BSA $\geq 1,34$ m² pozri tabuľku 1.

Pediatrickým pacientom podávajúte krizotinib pod dohľadom dospelého osoby.

Úpravy dávky

Podľa individuálnej bezpečnosti a tolerability lieku môže byť potrebné prerušenie užívania a/alebo zníženie dávky.

Dospelí pacienti s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC

U 1 722 dospelých pacientov liečených krizotinibom buď s ALK pozitívnym alebo ROS1 pozitívnym NSCLC v rámci klinických skúšaní boli neutropénia, zvýšené hladiny transamináz, vracanie a nevoľnosť najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 3\%$) spojené s prerušením podávania liečby. Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 3\%$), ktoré viedli k zníženiu dávky, boli zvýšenie hladín transamináz a neutropénia. Ak je potrebné zníženie dávky u pacientov liečených krizotinibom 250 mg perorálne dvakrát denne, potom sa má dávka krizotinibu znižovať nasledovne.

- Prvé zníženie dávky: XALKORI 200 mg užívaných perorálne dvakrát denne
- Druhé zníženie dávky: XALKORI 250 mg užívaných perorálne raz denne
- Definitívne ukončenie liečby, ak pacient nie je schopný tolerovať XALKORI 250 mg užívaných perorálne raz denne

Odporúčania na zníženie dávky kvôli hematologickej a nehematologickej toxicite sú uvedené v tabuľke 3 a 4. U pacientov liečených nižšou dávkou krizotinibu ako 250 mg dvakrát denne potom postupujte podľa odporúčaní na znižovanie dávky uvedených v tabuľkách 3 a 4.

Tabuľka 3. Dospelí pacienti: Úprava dávkovania XALKORI - hematologická toxicita^{a, b}

CTCAE ^c stupeň	Liečba XALKORI
Stupeň 3	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte v rovnakej schéme dávkovania.
Stupeň 4	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. ^{d, e}

a. Okrem lymfopénie (pokiaľ nesúvisí s klinickými udalosťami, napr. s oportúnnymi infekciami).

b. U pacientov, u ktorých sa objaví neutropénia a leukopénia, pozri tiež časti 4.4 a 4.8.

c. Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí podľa Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute (NCI))

d. V prípade recidívy prerušte liečbu až do úpravy toxicity na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte v dávke 250 mg jedenkrát denne. V prípade ďalšej recidívy na stupeň 4 ukončíte liečbu XALKORI definitívne.

e. U pacientov liečených dávkou 250 mg raz denne alebo u pacientov, u ktorých sa dávka znížila na 250 mg raz denne, počas vyhodnocovania ukončíte liečbu.

Tabuľka 4. Dospelí pacienti: Úprava dávkovania XALKORI – nehematologická toxicita

CTCAE ^a stupeň	Liečba XALKORI
Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) stupňa 3 alebo 4 pri celkovom bilirubíne stupeň ≤ 1	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na stupeň ≤ 1 alebo až do úpravy na úroveň vstupných hodnôt, potom pokračujte v dávke 250 mg jedenkrát denne a zvýšte ju na 200 mg dvakrát denne, ak je klinicky znášaná. ^{b,c}
Zvýšenie hladiny ALT alebo AST stupňa 2, 3 alebo 4 so súčasným zvýšením hladiny celkového bilirubínu stupňa 2, 3 alebo 4 (bez prítomnosti cholestázy alebo hemolýzy)	Definitívne ukončíte liečbu.
Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída - akýkoľvek stupeň	Prerušte liečbu, ak existuje podozrenie na ILD/pneumonitídu, a liečbu definitívne ukončíte, ak sa diagnostikuje ILD/pneumonitída súvisiaca s liečbou. ^d
Predĺženie QTc stupňa 3	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na stupeň ≤ 1, vykonajte kontrolu hladín elektrolytov a v prípade potreby upravte ich hladiny, potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. ^{b,c}
Predĺženie QTc stupňa 4	Definitívne ukončíte liečbu
Bradykardia ^{d,e} stupňa 2, 3 Symptomatická bradykardia, môže byť závažná a medicínsky významná, indikovaný lekársky zásah	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na stupeň ≤ 1 alebo na frekvenciu srdca 60 úderov alebo viac. Posúďte súbežne podávané lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, ako aj lieky proti hypertenzii. Ak sa zistí, že jednou z príčin je súbežne podávaný liek a podávanie tohto lieku sa ukončí alebo sa upraví jeho dávka, po úprave na stupeň ≤ 1 alebo na frekvenciu srdca 60 úderov alebo viac pokračujte v podávaní pôvodnej dávky. Ak sa nedokáže, že jednou z príčin je súbežne podávaný liek, alebo ak sa podávanie takýchto liekov neukončí alebo sa neupraví ich dávka, po úprave na stupeň ≤ 1 alebo na frekvenciu srdca 60 úderov alebo viac pokračujte zníženou dávkou. ^c
Bradykardia ^{d,e,f} stupňa 4 Život ohrozujúce následky, indikovaný urgentný zásah	Liečbu definitívne ukončíte, ak sa nedokáže, že k uvedenému stavu mohol prispieť súbežne podávaný liek. Ak sa dokáže, že k uvedenému stavu prispel súbežne podávaný liek a liečba týmto liekom sa ukončí alebo sa upraví jeho dávka, po úprave na stupeň ≤ 1 alebo na frekvenciu srdca 60 úderov alebo viac pokračujte v dávke 250 mg jedenkrát denne ^c s častým sledovaním.
Poruchy zraku (strata zraku) stupňa 4	Prerušte počas hodnotenia závažnej straty zraku.

a. Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí podľa Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute (NCI))

b. V prípade ďalšej recidívy stupňa ≥ 3 sa podávanie XALKORI musí definitívne ukončiť. Pozri časti 4.4 a 4.8.

c. U pacientov liečených dávkou 250 mg raz denne alebo u pacientov, u ktorých sa dávka znížila na 250 mg raz denne, počas vyhodnocovania ukončíte liečbu.

d. Pozri časti 4.4 a 4.8.

e. Frekvencia srdca menej ako 60 úderov za minútu (bpm).

f. Pri recidíve liečbu definitívne ukončíte.

Pediatrickí pacienti s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT

Ak je potrebné znížiť dávku pediatrickým pacientom liečeným odporúčanou úvodnou dávkou, potom sa dávka XALKORI pre pediatrických pacientov s BSA $\geq 1,34 \text{ m}^2$ má znižovať ako je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela (BSA) $\geq 1,34 \text{ m}^2$: Odporúčané zníženia dávky XALKORI kapsúl*

Plocha povrchu tela (BSA)**	Prvé zníženie dávky		Druhé zníženie dávky***	
	Dávka (dvakrát denne*)	Celková denná dávka	Dávka (dvakrát denne*)	Celková denná dávka
1,34 – 1,69 m^2	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
$\geq 1,70 \text{ m}^2$	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

* Vzťahuje sa na XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly.

** Pre pediatrických pacientov s BSA $< 1,34 \text{ m}^2$ pozri tabuľku 6.

*** Definitívne ukončíte liečbu u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať krizotinib po 2 zníženiach dávky.

Ak je u pediatrických pacientov liečených odporúčanou začiatočnou dávkou potrebné zníženie dávky, potom sa má dávka XALKORI pre pediatrických pacientov s BSA $< 1,34 \text{ m}^2$ znižovať, ako je uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela (BSA) 0,38 m^2 až 1,33 m^2 : Odporúčané redukcie dávky XALKORI granulátu*

Plocha povrchu tela (BSA)**	Prvá redukcia dávky		Druhá redukcia dávky***	
	Dávka (dvakrát denne)	Celková denná dávka	Dávka (dvakrát denne)	Celková denná dávka
0,38 až 0,46 m^2	90 mg (2 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg)	180 mg	70 mg (1 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg)	140 mg
0,47 až 0,51 m^2	100 mg (2 $\times$ 50 mg)	200 mg	80 mg (4 $\times$ 20 mg)	160 mg
0,52 až 0,61 m^2	120 mg (1 $\times$ 20 mg + 2 $\times$ 50 mg)	240 mg	90 mg (2 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg)	180 mg
0,62 až 0,80 m^2	150 mg (1 $\times$ 150 mg)	300 mg	120 mg (1 $\times$ 20 mg + 2 $\times$ 50 mg)	240 mg
0,81 až 0,97 m^2	200 mg (1 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	400 mg	150 mg (1 $\times$ 150 mg)	300 mg
0,98 až 1,16 m^2	220 mg (1 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	440 mg	170 mg (1 $\times$ 20 mg + 1 $\times$ 150 mg)	340 mg
1,17 až 1,33 m^2	250 mg (2 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	500 mg	200 mg (1 $\times$ 50 mg + 1 $\times$ 150 mg)	400 mg

* Vzťahuje sa na 20 mg, 50 mg a 150 mg krizotinibu vo forme granulátu v kapsulách na otváranie.

** Pre pediatrických pacientov s BSA $\geq 1,34 \text{ m}^2$ pozri tabuľku 5.

**** Definitívne ukončenie liečby u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať krizotinib po 2 redukciách dávky.

Odporúčané úpravy dávkovania z dôvodu hematologických a nehematologických nežiaducich reakcií pre pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT sú uvedené v tabuľke 7, respektíve v tabuľke 8.

Tabuľka 7. Pediatrickí pacienti: Úprava dávkovania XALKORI z dôvodu hematologických nežiaducich reakcií

CTCAE ^a stupeň	Dávkovanie XALKORI
Absolútny počet neutrofilov (ANC, Absolute Neutrophil Count)	
Pokles počtu neutrofilov stupňa 4	Prvý výskyt: Prerušte liečbu až do zotavenia na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. Druhý výskyt: Definitívne ukončíte liečbu, ak dôjde k recidíve komplikovanej febrilnou neutropéniou alebo infekciou. Pri nekomplikovanej neutropénii stupňa 4 buď definitívne ukončíte liečbu alebo prerušte liečbu do zotavenia na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. ^b
Počet trombocytov	
Pokles počtu trombocytov stupňa 3 (so súbežným krvácaním)	Prerušte liečbu až do zotavenia na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte s rovnakou dávkou.
Pokles počtu trombocytov stupňa 4	Prerušte liečbu až do zotavenia na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. Definitívne ukončíte liečbu v prípade recidívy.
Anémia	
Stupeň 3	Prerušte liečbu až do zotavenia na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte s rovnakou dávkou.
Stupeň 4	Prerušte liečbu až do zotavenia na stupeň ≤ 2 , potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. Definitívne ukončíte liečbu v prípade recidívy.

- a. Stupeň na základe Všeobecných kritérií pre terminológiu nežiaducich udalostí podľa Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute, NCI) (CTCAE), verzie 4.0.
b. Definitívne ukončíte liečbu u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať XALKORI po 2 zníženíach dávky, pokiaľ nie je uvedené inak v tabuľkách 5 a 6.

Odporúča sa sledovať kompletný krvný obraz vrátane diferenciálnych počtov týždenne počas prvého mesiaca liečby a potom najmenej jedenkrát mesačne s častejším sledovaním, ak dôjde k abnormalitám, horúčke alebo infekcii stupňa 3 alebo 4.

Tabuľka 8. Pediatrickí pacienti: Úprava dávkovania XALKORI z dôvodu nehematologických nežiaducich reakcií

CTCAE ^a stupeň	Dávkovanie XALKORI
Zvýšenie ALT alebo AST stupňa 3 alebo 4 pri celkovom bilirubíne stupňa ≤ 1	Prerušte liečbu až do zotavenia na stupeň ≤ 1 , potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke.
Zvýšenie ALT alebo AST stupňa 2, 3 alebo 4 so súčasným zvýšením celkového bilirubínu stupňa 2, 3 alebo 4 (bez prítomnosti cholestázy alebo hemolýzy)	Definitívne ukončíte liečbu.
Akýkoľvek stupeň intersticiálnej choroby pľúc/pneumonitídy súvisiacej s liekom	Definitívne ukončíte liečbu.
Predĺženie QTc stupňa 3	Prerušte liečbu až do zotavenia na východiskový stav alebo na QTc kratší ako 481 ms, potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke.
Predĺženie QTc stupňa 4	Definitívne ukončíte liečbu.

CTCAE ^a stupeň	Dávkovanie XALKORI
Bradykardia stupňa 2, 3 ^b Symptomatická, môže byť závažná a medicínsky signifikantná, indikovaná medicínska intervencia	Prerušte liečbu až do zotavenia na pokojový tep srdca podľa veku pacienta (na základe 2,5. percentilu podľa vekovo špecifických štandardov) nasledovne: 1 až < 2 roky: 91 úderov alebo viac 2 až 3 roky: 82 úderov alebo viac 4 až 5 rokov: 72 úderov alebo viac 6 až 8 rokov: 64 úderov alebo viac > 8 rokov: 60 úderov alebo viac
Bradykardia stupňa 4 ^{b,c} Život ohrozujúce následky, indikovaná urgentná intervencia	Liečbu definitívne ukončíte, ak sa nedokáže, že k uvedenému stavu mohol prispieť súbežne podávaný liek. Ak sa dokáže, že k uvedenému stavu prispel súbežne podávaný liek a liečba týmto liekom sa ukončí alebo sa upraví jeho dávka, pokračujte na úrovni druhého zníženia dávky uvedenej v tabuľke 5 ^c po zotavení na stupeň ≤ 1 alebo na frekvenciu srdca podľa kritérií uvedených na manažment symptomatickej alebo závažnej, medicínsky signifikantnej bradykardie spolu s častým sledovaním.
Nevoľnosť stupňa 3 Nedostatočný perorálny príjem počas viac ako 3 dní, nutná medicínska intervencia	Stupeň 3 (napriek maximálnej medicínskej liečbe): Prerušte liečbu až do zotavenia a potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. ^d
Vracanie stupňa 3, 4 Viac ako 6 epizód za 24 hodín počas viac ako 3 dní, nutná medicínska intervencia, tzn. kŕmenie sondou alebo hospitalizácia. Život ohrozujúce následky, indikovaná urgentná intervencia	Stupeň 3 alebo 4 (napriek maximálnej medicínskej liečbe): Prerušte liečbu až do zotavenia a potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. ^d
Hnačka stupňa 3, 4 Zvýšenie o 7 alebo viac stolíc denne oproti východiskovému stavu, inkontinencia, indikovaná hospitalizácia. Život ohrozujúce následky, indikovaná urgentná intervencia.	Stupeň 3 alebo 4 (napriek maximálnej medicínskej liečbe): Prerušte liečbu až do zotavenia a potom pokračujte v nasledujúcej nižšej dávke. ^d
Porucha zraku stupňa 1 (mierne príznaky), 2 (stredne závažné príznaky ovplyvňujúce schopnosť vykonávať veku primerané každodenné aktivity)	Stupeň 1 alebo 2: Sledujte príznaky a hláste akékoľvek príznaky očnému špecialistovi. Zvážte zníženie dávky pri poruche zraku stupňa 2.
Porucha zraku (strata zraku, značné zhoršenie zraku) stupňa 3, 4	Stupeň 3 alebo 4: Prerušte liečbu počas vyšetrovania závažnej straty zraku. Ak sa vyšetrovaním nezistí žiadna iná príčina, definitívne ukončíte liečbu.

a. Stupeň na základe všeobecných kritérií pre terminológiu nežiaducich udalostí podľa Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute, NCI) (CTCAE), verzie 4.0.

b. Tep srdca v pokoji nižší ako 2,5. percentil podľa vekovo špecifických štandardov.

c. Definitívne ukončíte liečbu v prípade recidívy.

d. Definitívne ukončíte liečbu u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať krizotinib po 2 zníženíach dávky, pokiaľ nie je uvedené inak v tabuľkách 5 a 6.

Porucha funkcie pečene

Krizotinib je vo významnej miere metabolizovaný pečeňou. Liečba krizotinibom sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri tabuľky 4 a 8 a časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Úpravy pre dospelých pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC

Podľa klasifikácie inštitúcie *National Cancer Institute* (NCI) sa u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (buď $AST > \text{horná hranica normy (ULN)}$ a hladina celkového bilirubínu $\leq ULN$ alebo akékoľvek AST a hladina celkového bilirubínu $> ULN$, ale $\leq 1,5 \times ULN$), neodporúča úprava úvodného dávkovania liečby. Pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (akékoľvek AST a hladina celkového bilirubínu $> 1,5 \times ULN$ a $\leq 3 \times ULN$), sa ako úvodné dávkovanie krizotinibu odporúča 200 mg dvakrát denne. Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (akékoľvek AST a hladina celkového bilirubínu $> 3 \times ULN$), sa ako úvodné dávkovanie krizotinibu odporúča 250 mg raz denne (pozri časť 5.2). Podľa Childovej-Pughovej klasifikácie sa u pacientov s poruchou funkcie pečene úprava dávkovania krizotinibu neskúmala.

Úpravy pre pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT
Úpravy pre pediatrických pacientov sú založené na klinickom skúšaní uskutočňovanom u dospelých pacientov (pozri časť 5.2). Neodporúča sa žiadna úprava úvodnej dávky krizotinibu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (buď $AST > ULN$ a celkový bilirubín $\leq ULN$ alebo akékoľvek AST a celkový bilirubín $> ULN$ ale $\leq 1,5 \times ULN$). Odporúčaná úvodná dávka krizotinibu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (akékoľvek AST a celkový bilirubín $> 1,5 \times ULN$ a $\leq 3 \times ULN$) je prvé zníženie dávky na základe BSA ako je uvedené v tabuľkách 5 a 6. Odporúčaná úvodná dávka krizotinibu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (akékoľvek AST a celkový bilirubín $> 3 \times ULN$) je druhé zníženie dávky na základe BSA ako je uvedené v tabuľkách 5 a 6.

Porucha funkcie obličiek

Úpravy pre dospelých pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC
U pacientov s ľahkou ($60 \leq \text{klírens kreatinínu } [CL_{cr}] < 90 \text{ ml/min}$) alebo stredne závažnou ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ ml/min}$) poruchou funkcie obličiek sa neodporúča úprava úvodného dávkovania liečby, pretože populačná farmakokinetická analýza nepreukázala klinicky významné zmeny v expozícii pri rovnovážnych hladinách krizotinibu u týchto pacientov. U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$) môžu byť zvýšené plazmatické koncentrácie krizotinibu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nevyžadujúcich peritoneálnu dialýzu alebo hemodialýzu sa musí upraviť úvodná perorálna dávka krizotinibu na 250 mg raz denne. Po aspoň 4 týždňoch liečby sa môže zvýšiť táto dávka na 200 mg dvakrát denne podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Úpravy pre pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT
Úpravy pre pediatrických pacientov sú založené na informáciách od dospelých pacientov (pozri časť 5.2). Žiadna úprava úvodnej dávky nie je potrebná pre pacientov s miernou ($60 \leq \text{klírens kreatinínu } [CL_{cr}] < 90 \text{ ml/min}$) alebo stredne závažnou ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ ml/min}$) poruchou funkcie obličiek počítanou použitím Schwartzovej rovnice. Odporúčaná úvodná dávka krizotinibu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$), ktorí nevyžadujú dialýzu, je druhé zníženie dávky na základe BSA ako je uvedené v tabuľkách 5 a 6. Dávka sa môže zvýšiť na prvé zníženie dávky na základe BSA ako je uvedené v tabuľkách 5 a 6 a na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti po najmenej 4 týždňoch liečby.

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť krizotinibu u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym NSCLC nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne dostupné údaje.

Bezpečnosť a účinnosť krizotinibu boli stanovené u pediatrických pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym systémovým ALK-pozitívnym ALCL vo veku od 3 do < 18 rokov alebo s neresekovateľným, rekurentným alebo refraktérnym ALK-pozitívnym IMT vo veku od 2 do < 18 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti

liečby krizotinibom u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL vo veku menej ako 3 roky alebo u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym IMT vo veku menej ako 2 roky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

XALKORI sa môže užívať buď po jedle, alebo nalačno. Granulát XALKORI sa nemá sypať na jedlo. Treba sa vyhýbať grapefruitom alebo grapefruitovému džúsu, pretože tieto môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu krizotinibu. Treba sa vyhýbať užívaniu ľubovníka bodkovaného, pretože tento môže znižovať plazmatickú koncentráciu krizotinibu (pozri časť 4.5).

Ak dôjde k vynechaniu dávky, pacient ju má užiť okamžite, keď si na to on alebo opatrovateľ spomenie, pokiaľ to nie je menej ako 6 hodín do užívania ďalšej plánovanej dávky, v takom prípade pacient nemá užiť vynechanú dávku. Pacienti nemajú užiť naraz 2 dávky, aby nahradili vynechanú dávku.

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly sa majú prehĺtať vcelku, prednostne s vodou, a nemajú sa drviť, rozpúšťať ani otvárať.

XALKORI granulát v kapsulách na otváranie

Granulát v kapsulách na otváranie sa nesmie žuvať, drviť ani sypať na jedlo. Obal kapsuly sa nesmie prehltnúť, ale sa musí opatrne otvoriť nasledujúcim spôsobom:

- Kapsula sa drží tak, aby bol vytlačený nápis „Pfizer“ hore a poklepe sa po nej, aby sa zabezpečilo, že všetok granulát bude v dolnej polovici kapsuly.
- Spodná časť kapsuly sa jemne stlačí.
- Horná a dolná časť kapsuly sa otáčajú v opačných smeroch a odťahujú sa, aby sa kapsula otvorila.
- Granulát sa po otvorení kapsuly (kapsúl) môže podať 2 spôsobmi:
 1. Vsypaním obsahu priamo do úst pacienta, ALEBO
 2. Vsypaním obsahu do suchej pomôcky na perorálne dávkovanie, ktorú si zabezpečí používateľ (napr. lyžička, odmerka na lieky). Granulát sa potom podá do úst pacienta prostredníctvom pomôcky na dávkovanie.
- Bez ohľadu na spôsob podania, poklepaním po kapsule sa zabezpečí podanie celého obsahu.

Ak sa nedá naraz užiť celá predpísaná dávka granulátu v kapsulách na otváranie, potom sa má granulát v kapsulách na otváranie podávať po častiach, kým sa nepodať celá predpísaná dávka. Každá jednotlivá časť sa má okamžite zapíť dostatočným množstvom vody, aby sa zabezpečilo prehltnutie celého lieku. Po podaní celej dávky sa môžu požiť iné tekutiny alebo jedlo (okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.5, *Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie krizotinibu*).

Podrobné piktogramy o tom, ako podávať granulát v kapsulách na otváranie, sú uvedené v Písomnej informácii pre používateľa.

Pediatrickí pacienti s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT

Na prevenciu nevoľnosti a vracania pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT sa odporúča používanie antiemetík pred a počas liečby krizotinibom. Na manažment gastrointestinálnych toxicít sa odporúčajú štandardné antiemetiká a lieky proti hnačke. Odporúča sa podporná starostlivosť, ako intravenózna alebo perorálna hydratácia, dopĺňanie elektrolytov a podporná výživa, podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na krizotinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hodnotenie stavu ALK a ROS1

Pri hodnotení buď stavu ALK alebo stavu ROS1 u pacienta je dôležité, aby sa zvolila dobre validovaná a dôkladná metodológia, aby sa predišlo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených krizotinibom v rámci klinických skúšaní (pozri časť 4.8) bola hlásená liekom indukovaná hepatotoxicita (vrátane prípadov s fatálnymi následkami u dospelých pacientov). Počas prvých dvoch mesiacov liečby sa majú raz týždenne kontrolovať pečeňové funkčné testy vrátane ALT, AST a celkového bilirubínu, potom jedenkrát mesačne a na základe klinického stavu pacienta, pričom v prípade zvýšenia na stupeň 2, 3 alebo 4 sa majú testy opakovať častejšie. Ako postupovať u pacientov s vývojom elevácie transamináz, pozri časť 4.2.

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

U pacientov liečených krizotinibom sa môže objaviť závažná, život ohrozujúca alebo fatálna ILD/pneumonitída. Sledujte u pacientov pľúcne príznaky príznačné pre ILD/pneumonitídu. Prerušte liečbu krizotinibom, ak máte podozrenie na ILD/pneumonitídu. O liekom indukovanej ILD/pneumonitíde treba uvažovať pri diferenciálnej diagnostike u pacientov so stavmi podobnými IDL, ako sú napr.: pneumonitída, radiačná pneumonitída, hypersenzitívna pneumonitída, intersticiálna pneumonitída, fibróza pľúc, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), alveolitída, infiltrácia pľúc, pneumónia, opuch pľúc, chronická obštrukčná choroba pľúc, pleurálny výpotok, aspiračná pneumónia, bronchitída, obliterujúca bronchiolitída a bronchiektázia. Majú sa vylúčiť ostatné možné príčiny ILD/pneumonitídy a u pacientov s diagnózou ILD/pneumonitídy súvisiacej s liečbou sa má definitívne ukončiť liečba krizotinibom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Predĺženie QT intervalu

V klinických skúšaní sa u pacientov liečených krizotinibom (pozri časti 4.8 a 5.2) pozorovalo predĺženie QTc intervalu, ktoré môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej tachyarytmie (napr. *Torsade de Pointes*) alebo náhlej smrti. Pred začiatkom liečby sa majú u pacientov s už existujúcou bradykardiou, ktorí majú v anamnéze zaznamenané predĺženie QTc intervalu alebo predispozíciu k nemu a ktorí užívajú antiarytmiká alebo iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a u pacientov s významnou už existujúcou chorobou srdca a/alebo poruchami elektrolytovej rovnováhy, zvážiť prínosy a možné riziká krizotinibu. U týchto pacientov sa má krizotinib podávať s opatnosťou a vyžaduje sa pravidelné elektrokardiografické vyšetrenie (EKG), vyšetrenie hladiny elektrolytov a funkcie obličiek. Pri užívaní krizotinibu sa má čo najbližšie pred prvou dávkou spraviť vyšetrenie EKG a hladiny elektrolytov (napr. vápnik, horčík, draslík) a odporúča sa pravidelné kontrolovanie EKG a hladín elektrolytov, najmä na začiatku liečby v prípade vracania, hnačky, dehydratácie alebo poruchy funkcie obličiek. V prípade potreby vykonajte úpravu hladín elektrolytov. Ak sa QTc interval predĺži oproti východiskovému stavu o 60 ms alebo viac, ale QTc interval je < 500 ms, liečba krizotinibom sa má prerušiť a je potrebné poradiť sa s kardiológom. Ak sa QTc interval zvýši na 500 ms alebo viac, je potrebné okamžite sa poradiť s kardiológom. Ako postupovať u pacientov, u ktorých vznikne predĺženie QTc intervalu, pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2.

Bradykardia

V klinických skúšaní sa u 13 % dospelých pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym NSCLC a u 17 % pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT liečených krizotinibom hlásila bradykardia z akejkoľvek príčiny. U pacientov užívajúcich krizotinib sa môže objaviť symptomatická bradykardia (napr. synkopa, závrat, hypotenzia). Celkový účinok krizotinibu na zníženie frekvencie srdca sa nemusí objaviť až do niekoľkých týždňov od začiatku liečby. V maximálnej novej miere sa vyhýbajte používaniu krizotinibu v kombinácii s ostatnými

liečivami, ktoré vyvolávajú bradykardiu (napr. betablokátory, blokátory vápnikového kanála iného ako dihydropyridínového typu, ako je napr. verapamil a diltiazem, klonidín a digoxín) z dôvodu zvýšeného rizika symptomatickej bradykardie. Pravidelne kontrolujte frekvenciu srdca a krvný tlak. V prípade asymptomatickej bradykardie sa nevyžaduje úprava dávky. Liečba pacientov, u ktorých sa objaví symptomatická bradykardia, pozri časti Úpravy dávky a Nežiaduce účinky (pozri časti 4.2 a 4.8).

Srdcové zlyhávajúce

V klinických skúšaníach s krizotinibom a počas dohľadu po uvedení lieku na trh sa u dospelých pacientov hlásili závažné, život ohrozujúce alebo fatálne nežiaduce reakcie srdcového zlyhávania (pozri časť 4.8).

Pacienti s predchádzajúcimi srdcovými poruchami alebo bez nich, užívajúci krizotinib sa majú sledovať pre prejavy a príznaky srdcového zlyhávania (dyspnoe, edém, rapídne zvýšenie hmotnosti v dôsledku zadržiavania tekutín). Pri spozorovaní takýchto príznakov sa má podľa vhodnosti zvážiť prerušenie podávania dávky, zníženie dávky alebo ukončenie podávania lieku.

Neutropénia a leukopénia

V klinických skúšaníach s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym NSCLC sa veľmi často hlásila neutropénia stupňa 3 alebo 4 (12 %). V klinických skúšaníach s krizotinibom u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT sa veľmi často hlásila neutropénia stupňa 3 alebo 4 (68 %). Leukopénia stupňa 3 alebo 4 sa hlásila často (3 %) u pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym NSCLC a veľmi často (24 %) u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach s krizotinibom sa u menej ako 0,5 % dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym NSCLC alebo ROS1-pozitívnym NSCLC objavila febrilná neutropénia. U pediatrických pacientov buď s ALK-pozitívnym ALCL alebo s ALK-pozitívnym IMT bola často hlásená febrilná neutropénia u jedného pacienta (2,4 %). Na základe klinického stavu sa má kontrolovať kompletný krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu leukocytov s častejším opakovaním vyšetrenia v prípade, ak sa pozorujú abnormality stupňa 3 alebo 4 alebo ak sa objaví horúčka alebo infekcia (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálna perforácia

V klinických skúšaníach s krizotinibom boli hlásené udalosti gastrointestinálnej perforácie. Boli zaznamenané hlásenia fatálnych prípadov gastrointestinálnej perforácie pri použití krizotinibu po uvedení na trh (pozri časť 4.8).

Krizotinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom vzniku gastrointestinálnej perforácie (napr. s divertikulitídou v anamnéze, metastázami do gastrointestinálneho traktu, pri súbežnom podávaní liekov so zisteným rizikom vzniku gastrointestinálnej perforácie).

Užívanie krizotinibu sa má ukončiť u pacientov, u ktorých došlo ku gastrointestinálnej perforácii. Pacienti majú byť informovaní o prvých prejavoch gastrointestinálnej perforácie a treba im odporúčať, aby vyhľadali rýchlu pomoc v prípade potreby.

Účinky na obličky

U pacientov v klinických skúšaníach s krizotinibom bolo pozorované zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi a zníženie klírens kreatinínu. Počas klinických skúšaní a po uvedení na trh bolo u pacientov liečených krizotinibom hlásené zlyhávajúce obličiek a akútne zlyhávajúce obličiek. U dospelých pacientov boli tiež pozorované smrteľné prípady, prípady vyžadujúce hemodialýzu a prípady hyperkaliémie 4. stupňa. Pred začatím liečby krizotinibom a počas liečby sa odporúča u pacientov monitorovať obličkové funkcie, a to obzvlášť u pacientov, ktorí majú rizikové faktory alebo mali poruchu funkcie obličiek v minulosti (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

Ak majú pacienti závažnú poruchu funkcie obličiek nevyžadujúcu peritoneálnu dialýzu alebo hemodialýzu, dávka krizotinibu sa musí upraviť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Účinky na zrak

V klinických skúšaníach s krizotinibom u dospelých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) buď s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (ALK) alebo s pozitivitou ROS1 (N = 1 722) bola u 4 (0,2 %) pacientov hlásená porucha zorného poľa stupňa 4 so stratou zraku. Ako možné príčiny straty zraku boli hlásené atrofia a porucha optického nervu.

V klinických skúšaníach s krizotinibom u pediatrických pacientov buď s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT, došlo k poruchám zraku u 25 zo 41 (61 %) pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Pediatrickí pacienti s ALCL alebo IMT musia pred začiatkom užívania krizotinibu absolvovať vstupné oftalmologické vyšetrenie. Následné oftalmologické vyšetrenie zahŕňajúce vyšetrenie sietnice sa odporúča do 1 mesiaca od začiatku užívania krizotinibu, potom každé 3 mesiace a po objavení sa akéhokoľvek nového zrakového príznaku. Zdravotnícki pracovníci musia pacientov a opatrovateľov informovať o príznakoch očnej toxicity a potenciálnom riziku straty zraku. Pri poruchách zraku stupňa 2 sa musia monitorovať príznaky a musia sa hlásiť očnému špecialistovi, pričom sa musí zvážiť zníženie dávky. Liečba krizotinibom sa musí prerušiť počas vyšetrovania akejkoľvek poruchy zraku stupňa 3 alebo 4 a liečba krizotinibom sa musí definitívne ukončiť pri závažnej strate zraku stupňa 3 alebo 4, pokiaľ sa neidentifikuje iná príčina (pozri časť 4.2, tabuľku 8).

U ktoréhokoľvek pacienta s novým prepuknutím závažnej straty zraku (najlepšie korigovaná zraková ostrosť nižšia ako 6/60 v prípade jedného oka alebo oboch očí) je potrebné ukončiť liečbu krizotinibom (pozri časť 4.2). Je potrebné vykonať oftalmologické vyšetrenia pozostávajúce z najlepšie korigovanej zrakovéj ostrosti, retinografie, zorných polí, optickej koherentnej tomografie (OCT) a ďalších príslušných vyšetrení pri nástupe straty zraku a iných očných príznakoch podľa klinických požiadaviek (pozri časti 4.2 a 4.8). Na hodnotenie rizík vyplývajúcich z obnovenia užívania krizotinibu u pacientov, u ktorých sa vyvinuli očné príznaky alebo došlo k strate zraku, nie je dostatok informácií. Pri rozhodovaní o obnove podávania krizotinibu by sa mal zohľadniť možný prínos vo vzťahu k rizikám pre pacienta.

Ak porucha zraku pretrváva alebo sa zhoršuje jej závažnosť (pozri časť 4.8), odporúča sa oftalmologické vyšetrenie.

Fotosenzitivita

U pacientov liečených XALKORI sa hlásila fotosenzitivita (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť upozornení, aby sa dlho nevystavovali slnku počas užívania XALKORI a aby pri pobyte vonku prijali ochranné opatrenia (napr. používali ochranný odev a/alebo krém na opaľovanie).

Liekové interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu krizotinibu a silných inhibítorov CYP3A4 alebo silných a stredne silných induktorov CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu krizotinibu a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (pozri časť 4.5). Vyhýbajte sa užívaniu krizotinibu v kombinácii s inými liečivami vyvolávajúcimi bradykardiu, s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, a/alebo antiarytmikami (pozri časť 4.4 Predĺženie QT intervalu, Bradykardia a časť 4.5).

Potravinové interakcie

Počas liečby krizotinibom je potrebné sa vyhnúť požívaniu grapefruitu alebo grapefruitového džúsu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Histológia iná ako adenokarcinóm (NSCLC)

U pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym NSCLC s histológiou odlišnou od adenokarcinómu vrátane skvamocelulárneho karcinómu (SCC) sú dostupné iba obmedzené informácie (pozri časť 5.1).

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg alebo 250 mg kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

XALKORI granulát v kapsulách na otváranie

Sacharóza v strave

Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Pediatrická populácia

Gastrointestinálna toxicita

Krizotinib môže spôsobiť závažné gastrointestinálne toxicity u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT. U pediatrických pacientov buď s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT došlo k vracaniu u 95 % a k hnačke u 85 %.

Na prevenciu nevoľnosti a vracania sa odporúča používanie antiemetík pred a počas liečby krizotinibom. Na manažment gastrointestinálnych toxicít sa odporúčajú štandardné antiemetiká a lieky proti hnačke. Ak sa u pediatrických pacientov vyvinie nevoľnosť stupňa 3 trvajúca 3 dni alebo hnačka alebo vracanie stupňa 3 alebo 4 napriek maximálnej medicínskej liečbe, odporúča sa prerušiť užívanie krizotinibu až do zotavenia a potom pokračovať krizotinibom v nasledujúcej nižšej dávke. Odporúča sa podporná starostlivosť, ako hydratácia, dopĺňanie elektrolytov a podporná výživa, podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie s inými liekmi sa uskutočnili u dospelých.

Farmakokinetické interakcie

Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie krizotinibu

Očakáva sa, že súbežné podávanie krizotinibu so silnými inhibítormi CYP3A zvýši plazmatické koncentrácie krizotinibu. Súbežné podanie jednotlivej perorálnej dávky 150 mg krizotinibu v prítomnosti ketokonazolu (200 mg dvakrát denne), silného inhibítora CYP3A, viedlo k zvýšeniu systémovej expozície krizotinibu, s približne 3,2-násobnými hodnotami plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie oproti času od nuly do nekonečna (AUC_{inf}) a 1,4-násobnými hodnotami maximálnej pozorovanej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) krizotinibu oproti hodnotám zisteným pri podávaní krizotinibu samotného.

Súbežné podávanie opakovaných dávok krizotinibu (250 mg jedenkrát denne) s opakovanými dávkami itraconazolu (200 mg jedenkrát denne), silného inhibítora CYP3A, viedlo k zvýšeniu hodnôt AUC_{tau} a C_{max} pre krizotinib v rovnovážnom stave, ktoré predstavovali približne 1,6-násobok AUC_{tau} , respektíve 1,3-násobok C_{max} hodnôt, keď sa krizotinib podával samostatne.

Preto sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A (vrátane, ale bez obmedzenia na atazanavir, ritonavir, kobicistát, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín a erytromycín). Ak by potenciálny prínos pre pacienta prevážil riziko, je potrebné dôkladne monitorovať pacientov z hľadiska nežiaducich udalostí krizotinibu (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické simulácie na podklade fyziológie (PBPK - physiologically-based pharmacokinetic simulations) predpovedali 17 % vzostup AUC krizotinibu v rovnovážnom stave po liečbe stredne silnými inhibítormi CYP3A ako sú diltiazem alebo verapamil. Preto sa odporúča obozretnosť v prípade súbežného podávania krizotinibu a stredne silných inhibítorov CYP3A.

Grapefruit alebo grapefruitový džús môžu takisto zvýšiť plazmatické koncentrácie krizotinibu a treba sa im vyhýbať (pozri časti 4.2 a 4.4).

Látky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie krizotinibu

Súbežné podanie opakovaných dávok krizotinibu (250 mg dvakrát denne) s rifampicínom (600 mg jedenkrát denne), silným induktorom CYP3A4, viedlo k 84 % poklesu AUC_{τ} v rovnovážnom stave a 79 % poklesu $C_{\max}$ krizotinibu v porovnaní s hodnotami zistenými pri podávaní krizotinibu samotného. Je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A, vrátane, ale nielen, karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.4).

Účinok stredne silného induktora, vrátane efavirenu alebo rifabutínu ale nielen nich, nie je jasne stanovený, a preto sa treba vyhnúť ich kombinácii s krizotinibom (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré zvyšujú žalúdočné pH

Rozpustnosť krizotinibu vo vode je závislá od pH, pričom nižšie (kyslé) pH vedie k vyššej rozpustnosti.

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

Podanie jednotlivej dávky 250 mg krizotinibových kapsúl po liečbe ezomeprazolom v dávke 40 mg jedenkrát denne počas 5 dní viedlo k približne 10 % zníženiu celkovej expozície krizotinibu (AUC_{inf}) a nedošlo k žiadnej zmene maximálnej expozície ($C_{\max}$); rozsah zmien v celkovej expozícii nebol považovaný za klinicky významný.

XALKORI granulát v kapsulách na otváranie

Podanie jednej 250 mg dávky krizotinibového perorálneho granulátu v kapsulách na otváranie, po ktorom nasledovala liečba ezomeprazolom 40 mg jedenkrát denne počas 5 dní, viedlo k približne 19 % zníženiu AUC_{inf} krizotinibu a 23 % zníženiu $C_{\max}$. Rozsah zmeny v celkovej expozícii nebol považovaný za klinicky významný.

Pri súbežnom podávaní krizotinibu s látkami, ktoré zvyšujú žalúdočné pH (napr. inhibítory protónovej pumpy, H₂ blokátory alebo antacidá), sa nepožaduje úprava úvodného dávkovania.

Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť ovplyvnené krizotinibom

Po 28-dňovom užívaní krizotinibu v dávke 250 mg dvakrát denne u pacientov s nádorom, bola AUC_{inf} perorálne užívaného midazolamu 3,7-násobná oproti hodnote zistenej pri podávaní midazolamu samotného, čo naznačuje, že krizotinib je stredne silný inhibítor CYP3A. Preto sa treba vyhýbať súbežnému podávaniu krizotinibu so substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom, vrátane, ale nielen alfentanilu, cisapridu, cyklosporínu, derivátov ergotu (námeľ'a), fentanyl, pimoziidu, chinidínu, sirolimu a takrolimu (pozri časť 4.4). Ak je takáto kombinácia liekov nevyhnutná, je potrebné vykonávať prísne klinické monitorovanie.

Štúdie *in vitro* naznačili, že krizotinib je inhibítorom CYP2B6. Krizotinib môže mať preto potenciál zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP2B6 (napr. bupropión, efavirenz).

Štúdie *in vitro* na ľudských hepatocytoch ukázali, že krizotinib môže indukovať enzýmy regulované pregnan X receptorom (PXR) a konštitutívnym androstanovým receptorom (CAR) (napr. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Pri súbežnom podávaní krizotinibu s midazolamom ako skúšobným substrátom pre CYP3A však nebola pozorovaná žiadna indukcia *in vivo*. Potrebná je zvýšená opatrnosť pri podávaní krizotinibu v kombinácii s liekmi, ktoré sú hlavne metabolizované týmito enzýmami. Pripomíname, že môže byť znížená účinnosť súbežne podávanej perorálnej antikoncepcie.

In vitro štúdie ukázali, že krizotinib je slabý inhibítor uridíndifosfátglukuronozyltransferázy (UGT)1A1 a UGT2B7. Preto môže mať krizotinib potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom UGT1A1 (napr. raltegravir, irinotekan) alebo UGT2B7 (morfin, naloxón).

Na základe *in vitro* štúdie sa pri krizotinibe predpokladá, že inhibuje črevný P-gp (P-glykoproteín). Preto podávanie krizotinibu s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín) môže zvyšovať ich terapeutický vplyv a nežiaduce reakcie. Je potrebná opatrnosť, ak sa krizotinib podáva s týmito liekmi.

Krizotinib je inhibítor OCT1 a OCT2 *in vitro*. Preto môže mať krizotinib potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi OCT1 alebo OCT2 (napr. metformín, prokaínamid).

Farmakodynamické interakcie

V klinických skúšaní sa pri užívaní krizotinibu pozorovalo predĺženie QT intervalu. Preto treba starostlivo zvážiť súbežné užívanie krizotinibu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo sú schopné indukovať *Torsades de pointes* (napr. antiarytmiká trieda IA [chinidín, disopyramid] alebo trieda III [napr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], metadón, cisaprid, moxifloxacin, antipsychotiká atď.). V prípade kombinovania týchto liekov je potrebné sledovanie QT intervalu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Počas klinických skúšaní bola hlásená bradykardia; preto podávajte krizotinib opatrne kvôli riziku nadmernej bradykardie, ak sa používa v kombinácii s inými liekmi spôsobujúcimi bradykardiu (napr. non-dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov, ako sú verapamil a diltiazem, betablokátory, klonidín, guanfacín, digoxín, meflokin, anticholinesterázy, pilokarpín) (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku treba odporučiť, aby sa vyhli tehotenstvu počas užívania XALKORI.

Antikoncepcia u mužov a žien

Počas liečby a najmenej 90 dní po jej ukončení sa majú používať vhodné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.5).

Gravidita

XALKORI môže spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní gravidným ženám. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o tehotných ženách užívajúcich krizotinib. Tento liek sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ si túto liečbu nevyžiada klinický stav matky. Tehotné ženy alebo pacientky, ktoré otehotnejú počas užívania krizotinibu alebo liečenia mužskí pacienti ako partneri tehotných žien, majú byť oboznámení o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa krizotinib a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Kvôli možnému poškodeniu dieťaťa treba matkám odporučiť, aby počas užívania XALKORI nedojčili (pozri časť 5.3).

Fertilita

Na základe predklinických zistení týkajúcich sa bezpečnosti, môže byť liečbou XALKORI ovplyvnená mužská a ženská plodnosť (pozri časť 5.3). Muži aj ženy by sa preto mali poradiť pred začatím liečby o metódach zachovania plodnosti.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

XALKORI má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov je potrebná opatrnosť, pretože pacienti môžu pri užívaní XALKORI trpieť symptomatickou bradykardiou (napr. synkopa, závrat, hypotenzia), poruchami zraku alebo únavou (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC

Údaje uvedené nižšie odrážajú expozíciu XALKORI u 1 669 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC, ktorí sa zúčastnili 2 randomizovaných klinických skúšaní fázy 3 (klinické skúšanie 1007 a 1014) a 2 klinických skúšaní s jednou skupinou (klinické skúšanie 1001 a 1005), a u 53 pacientov s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC, ktorí sa zúčastnili klinického skúšania 1001 s jednou skupinou, celkom pre 1 722 pacientov (pozri časť 5.1). Títo pacienti dostávali kontinuálne iniciálnu perorálnu dávku 250 mg dvakrát denne. V klinickom skúšaní 1014 bol medián trvania liečby počas klinického skúšania 47 týždňov u pacientov v skupine s krizotinibom (N = 171); medián trvania liečby bol 23 týždňov u pacientov, ktorí prešli zo skupiny s chemoterapiou na liečbu krizotinibom (N = 109). V klinickom skúšaní 1007 bol medián trvania liečby počas klinického skúšania 48 týždňov u pacientov v skupine s krizotinibom (N = 172). V klinickom skúšaní 1001 (N = 154) bol pre ALK-pozitívnych NSCLC pacientov medián trvania liečby 57 týždňov a v klinickom skúšaní 1005 (N = 1 063) bol 45 týždňov. Pre ROS1-pozitívnych NSCLC pacientov v klinickom skúšaní 1001 (N = 53) bol medián trvania liečby 101 týždňov.

Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami u 1 722 pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC boli hepatotoxicita, ILD/pneumonitída, neutropénia a predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4). Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 25 %) u pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym NSCLC boli porucha zraku, nevoľnosť, hnačka, vracanie, edém, zápcha, zvýšené hladiny transamináz, únava, znížená chuť do jedla, závrat a neuropatia.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 3 %, frekvencia z akýchkoľvek príčin) spojenými s prerušením podávania boli neutropénia (11 %), zvýšené hladiny transamináz (7 %), vracanie (5 %) a nevoľnosť (4 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 3 %, frekvencia z akýchkoľvek príčin) spojenými so znížením dávky boli zvýšené hladiny transamináz (4 %) a neutropénia (3 %). Nežiaduce udalosti z akýchkoľvek príčin, ktoré viedli k definitívnemu ukončeniu liečby, sa objavili u 302 (18 %) pacientov, z nich najčastejšie (≥ 1 %) boli intersticiálna choroba pľúc (1 %) a zvýšené hladiny transamináz (1 %).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V tabuľke 9 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u 1 722 pacientov buď s ALK-pozitívnym, alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC, ktorí dostávali krizotinib v 2 randomizovaných klinických skúšaní fázy 3 (1007 a 1014) a 2 klinických skúšaní s jednou skupinou (1001 a 1005) (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 9 sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov a kategórií frekvencie definovaných podľa nasledovného dohovoru: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemôžu byť určené z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí ich klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 9. Nežiaduce reakcie hlásené pri krizotinibe v klinických skúšaní NSCLC (N = 1 722)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia ^a (22 %) anémia ^b (15 %) leukopénia ^c (15 %)		
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla (30 %)	hypofosfatémia (6 %)	
Poruchy nervového systému	neuropatia ^d (25 %) dysgeúzia (21 %)		
Poruchy oka	porucha zraku ^e (63 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	závrat ^f (26 %) bradykardia ^g (13 %)	srdcové zlyhávanie ^h (1 %) predĺžený QT interval na elektrokardiograme (4 %) synkopa (3 %)	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		intersticiálna choroba pľúc ⁱ (3 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie (51 %) hnačka (54 %) nevoľnosť (57 %) zápcha (43 %) bolesť brucha ^j (21 %)	zápal pažeráka ^k (2 %) dyspepsia (8 %)	gastrointestinálna perforácia ^l ($< 1\%$)
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny transamináz ^m (32 %)	zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi (7 %)	zlyhávanie pečene ($< 1\%$)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (13 %)		fotosenzitivita ($< 1\%$)
Poruchy obličiek a močových ciest		obličkové cysty ⁿ (3 %) zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ^o (8 %)	akútne zlyhávanie obličiek ($< 1\%$) zlyhávanie obličiek ($< 1\%$)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	opuch ^p (47 %) únava (30 %)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížená hladina testosterónu v krvi ^q (2 %)	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi ($< 1\%$)*

Udalosti reprezentujúce rovnaký medicínsky pojem alebo stav boli zoskupené dohromady a v tabuľke 9 hlásené ako jedna nežiaduca reakcia na liek. Odborné výrazy skutočne hlásené v klinickom skúšaní až po čas ukončenia zberu údajov a prispievajúce k relevantným nežiaducim reakciám na liek sú uvedené v zátvorke, ako je uvedené nižšie.

* V klinických skúšaní s krizotinibom nebol test na kreatínfosfokinázu štandardným laboratórnym testom.

a. Neutropénia (febrilná neutropénia, neutropénia, pokles počtu neutrofilov).

- b. Anémia (anémia, pokles hladiny hemoglobínu, hypochromická anémia).
- c. Leukopénia (leukopénia, znížený počet leukocytov).
- d. Neuropatia (pocit pálenia, dyzestézia, mravčenie, porucha chôdze, hyperestézia, hypoestézia, hypotónia, motorická dysfunkcia, atrofia svalov, svalová slabosť, neuralgia, neuritída, periférna neuropatia, neurotoxická parestézia, periférna motorická neuropatia, periférna senzomotorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, ochrnutie peroneálnych nervov, polyneuropatia, senzorická porucha, pocit pálenia kože).
- e. Porucha zraku (diplopia, vidina svätožiare, fotofóbia, fotopsia, rozmazané videnie, znížená zraková ostrosť, vizuálna jasnosť, poškodenie zraku, palinopsia, opacity sklovca).
- f. Závrat (porucha rovnováhy, závrat, posturálny závrat, presynkopa).
- g. Bradykardia (bradykardia, spomalený srdcový tep, sínusová bradykardia).
- h. Srdcové zlyhávanie (srdcové zlyhávanie, kongestívne srdcové zlyhávanie, znížená ejekčná frakcia, zlyhávanie ľavej komory, pľúcny edém). V klinických skúšaníach (n = 1 722) malo 19 (1,1 %) pacientov liečených krizotinibom nejaký stupeň srdcového zlyhávania, 8 (0,5 %) pacientov malo stupeň 3 alebo 4 a 3 pacienti (0,2 %) mali fatálne následky.
- i. Intersticiálna choroba pľúc (syndróm akútnej respiračnej tiesne, alveolitída, intersticiálna choroba pľúc, pneumonitída).
- j. Bolesť brucha (nepohodlie v bruchu, bolesť brucha, bolesť v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha, citlivosť brucha).
- k. Zápal pažeráka (ezofagitída, pažerákový vred).
- l. Gastrointestinálna perforácia (gastrointestinálna perforácia, intestinálna perforácia, perforácia hrubého čreva).
- m. Zvýšené hladiny transamináz (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina pečenečných enzýmov, abnormálna funkcia pečene, abnormálne výsledky testov funkcie pečene, zvýšené hladiny transamináz).
- n. Obličková cysta (obličkový absces, obličková cysta, hemorágia obličkovej cysty, infekcia obličkovej cysty).
- o. Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi (zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zníženie klírens kreatinínu v obličkách).
- p. Opuch (opuch tváre, generalizovaný opuch, lokálny opuch, ohraničený opuch, opuch, periférny opuch, periorbitálny opuch).
- q. Znížená hladina testosterónu v krvi (znížená hladina testosterónu v krvi, hypogonadizmus, sekundárny hypogonadizmus).

Súhrn bezpečnostného profilu u pediatrických pacientov

Populácia na analýzu bezpečnosti u 110 pediatrických pacientov so všetkými typmi nádorov (vo veku 1 až < 18 rokov), ktorá zahŕňala 41 pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym systémovým ALK-pozitívnym ALCL alebo s neresekovateľným, rekurentným alebo refraktérnym ALK-pozitívnym IMT je založená na pacientoch, ktorí dostávali krizotinib, v 2 jednoramenných klinických skúšaníach, klinické skúšanie 0912 (n = 36) a klinické skúšanie 1013 (n = 5). V klinickom skúšaní 0912 pacienti dostávali krizotinib v úvodnej dávke 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² alebo 365 mg/m² dvakrát denne. V klinickom skúšaní 1013 sa krizotinib podával v úvodnej dávke 250 mg dvakrát denne. Celkovú populáciu tvorilo 25 pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL vo veku 3 až < 18 rokov a 16 pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym IMT vo veku 2 až < 18 rokov. Skúsenosti s používaním krizotinibu u pediatrických pacientov v rôznych podskupinách (vek, pohlavie a rasa) sú obmedzené a neumožňujú vyvodenie definitívnych záverov. Bezpečnostné profily boli konzistentné v rámci podskupín podľa veku, pohlavia a rasy, hoci v každej podskupine sa pozorovali malé rozdiely vo frekvenciách nežiaducich reakcií. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 80 %) hlásenými vo všetkých podskupinách (vek, pohlavie a rasa) boli zvýšené hladiny transamináz, vracanie, neutropénia, nevoľnosť, hnačka a leukopénia. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou (90 %) bola neutropénia.

Medián trvania liečby pediatrických pacientov so všetkými typmi nádorov bol 2,8 mesiaca. K definitívnemu ukončeniu liečby kvôli nežiaducej udalosti došlo u 11 (10 %) pacientov. K prerušeniu dávkovania došlo u 47 (43 %) a k zníženiu dávky u 15 (14 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 60 %) boli zvýšené hladiny transamináz, vracanie, neutropénia, nevoľnosť, hnačka a leukopénia. Najčastejšou nežiaducou reakciou stupňa 3 alebo 4 (≥ 40 %) bola neutropénia.

Medián trvania liečby pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL bol 5,1 mesiaca. K definitívnemu ukončeniu liečby kvôli nežiaducej udalosti došlo u 1 pacienta (4 %). Jedenásť z 25 (44 %) pacientov s ALK-pozitívnym ALCL definitívne ukončilo liečbu krizotinibom, pretože následne podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (haematopoietic stem cell

transplant, HSCT). K prerušeniu dávkovania došlo u 17 (68 %) pacientov a k zníženiu dávky u 4 (16 %) pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 80 %) boli hnačka, vracanie, zvýšené hladiny transamináz, neutropénia, leukopénia a nevoľnosť. Najčastejšími nežiaducimi reakciami stupňa 3 alebo 4 (≥ 40 %) boli neutropénia, leukopénia a lymfopénia.

Medián trvania liečby pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym IMT bol 21,8 mesiaca. K definitívnemu ukončeniu liečby kvôli nežiaducej udalosti došlo u 4 (25 %) pacientov. K prerušeniu dávkovania došlo u 12 (75 %) pacientov a k zníženiu dávky u 4 (25 %) pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 80 %) boli neutropénia, nevoľnosť a vracanie. Najčastejšou nežiaducou reakciou stupňa 3 alebo 4 (≥ 40 %) bola neutropénia.

Bezpečnostný profil krizotinibu u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT bol vo všeobecnosti konzistentný s bezpečnostným profilom, ktorý bol predtým stanovený pre dospelých s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC s určitými rozdielmi vo frekvenciách. Nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4, neutropénia, leukopénia a hnačka, boli hlásené s vyššou frekvenciou (rozdiel ≥ 10 %) u pediatrických pacientov buď s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT ako u dospelých pacientov s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym NSCLC. Tieto 2 populácie sa líšili vekom, komorbiditami a základnými ochoreniami, čo by mohlo vysvetľovať rozdiely vo frekvenciách.

Nežiaduce reakcie pre pediatrických pacientov so všetkými typmi nádorov uvedené v tabuľke 10 sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov a kategórií frekvencie definovaných podľa nasledovného dohovoru: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v poradí ich klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 10. Nežiaduce reakcie hlásené u pediatrických pacientov (n = 110)

Trieda orgánových systémov	Všetky typy nádorov (n = 110)	
	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia ^a (71 %) leukopénia ^b (63 %) anémia ^c (52 %) trombocytopénia ^d (21 %)	
Poruchy metabolizmu a výživy	hypofosfatémia (30 %) znížená chuť do jedla (39 %)	
Poruchy nervového systému	neuropatia ^e (26 %) dysgeúzia (10 %)	
Poruchy oka	porucha zraku ^f (44 %)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia ^g (14 %) závrat (16 %)	predĺžený QT interval na elektrokardiograme (4 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie (77 %) hnačka (69 %) nevoľnosť (71 %) zápcha (31 %) dyspepsia (10 %) bolesť brucha ^h (43 %)	zápal pažeráka (4 %)
Poruchy pečene a žľazových ciest	zvýšené hladiny transamináz ⁱ (87 %) zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi (19 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka (3 %)
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina kreatinínu v krvi (45 %)	

	Všetky typy nádorov (n = 110)	
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	opuchí (20 %) únava (46 %)	

Čas ukončenia zberu údajov: 3. septembra 2019.

Udalosti reprezentujúce rovnaký medicínsky pojem alebo stav boli zoskupené dohromady a v tabuľke 10 hlásené ako jedna nežiaduca reakcia na liek. Odborné výrazy skutočne hlásené v klinickom skúšaní až po čas ukončenia zberu údajov a prispievajúce k relevantným nežiaducim reakciám na liek sú uvedené v zátvorke, ako je uvedené nižšie.

- Neutropénia (febrilná neutropénia, neutropénia, pokles počtu neutrofilov).
- Leukopénia (leukopénia, znížený počet leukocytov).
- Anémia (anémia, makrocytová anémia, megaloblastová anémia, hemoglobín, pokles hladiny hemoglobínu, hyperchrómna anémia, hypochrómna anémia, hypoplastická anémia, mikrocytová anémia, normochrómna normocytová anémia).
- Trombocytopenia (pokles počtu trombocytov, trombocytopenia).
- Neuropatia (pocit pálenia, poruchy chôdze, svalová slabosť, parestézia, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia).
- Porucha zraku (fotofóbia, fotopsia, rozmazané videnie, znížená zraková ostrosť, poškodenie zraku, opacity sklovca).
- Bradykardia (bradykardia, sínusová bradykardia).
- Bolesť brucha (brušný diskomfort, bolesť brucha, bolesť v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha, citlivosť brucha).
- Zvýšené hladiny transamináz (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy).
- Opuch (opuch tváre, ohraničený opuch, periférny opuch, periorbitálny opuch).

Hoci nie všetky nežiaduce reakcie, ktoré boli identifikované v dospeljej populácii, boli pozorované v klinických skúšaníach u pediatrických pacientov, musia sa u pediatrických pacientov brať do úvahy rovnaké nežiaduce reakcie ako u dospelých pacientov. Pre pediatrických pacientoch sa musia tiež brať do úvahy rovnaké upozornenia a opatrenia ako pre dospelých pacientov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hepatotoxicita

Pacienti majú byť sledovaní na hepatotoxicitu a majú sa manažovať podľa odporúčania v častiach 4.2 a 4.4.

Dospelí pacienti s NSCLC

Vyskytla sa liekom indukovaná hepatotoxicita s fatálnymi následkami u 0,1 % z 1 722 dospelých pacientov s NSCLC liečených krizotinibom v rámci klinických skúšaní. Súčasné zvýšenie ALT a/alebo AST na ≥ 3 -násobok ULN a celkového bilirubínu na ≥ 2 -násobok ULN bez výraznej elevácie hladiny alkalickéj fosfatázy ($\leq 2 \times$ ULN) bolo pozorované u menej ako 1 % pacientov liečených krizotinibom.

Elevácie hladín ALT alebo AST na stupeň 3 alebo 4 sa pozorovali u 187 (11 %), 95 (6 %) dospelých pacientov v uvedenom poradí. U sedemnástich (1 %) pacientov bolo potrebné definitívne prerušiť liečbu v súvislosti so zvýšenými hladinami transamináz, čo naznačovalo, že tieto udalosti boli vo všeobecnosti zvládnuteľné zmenou dávkovania, ktorá je uvedená v tabuľke 4 (pozri časť 4.2). V randomizovanom klinickom skúšaní 1014 fázy 3 bolo u 15 % pacientov dostávajúcich krizotinib pozorované zvýšenie hladiny ALT na stupeň 3 alebo 4 v porovnaní s 2 % pacientov dostávajúcich chemoterapiu, pričom v prípade hladiny AST to bolo u 8 % pacientov dostávajúcich krizotinib v porovnaní s 1 % pacientov s chemoterapiou. V randomizovanom klinickom skúšaní 1007 fázy 3 bolo u 18 % pacientov dostávajúcich krizotinib pozorované zvýšenie hladiny ALT na stupeň 3 alebo 4 v porovnaní s 5 % pacientov dostávajúcich chemoterapiu, pričom v prípade hladiny AST to bolo u 9 % pacientov dostávajúcich krizotinib v porovnaní s < 1 % pacientov s chemoterapiou.

Elevácie hladín transamináz sa obvykle objavili v rámci prvých 2 mesiacov liečby. V rámci klinických skúšaní s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym NSCLC sa pozoroval medián časov do nástupu zvýšených hladín transamináz stupňa 1 alebo 2. Tento medián dosiahol hodnotu 23 dní. Medián času do nástupu zvýšených hladín transamináz stupňa 3 alebo 4 bol 43 dní.

Elevácie hladín transamináz stupňa 3 alebo 4 boli obvykle po prerušení užívania reverzibilné. V rámci klinických skúšaní s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym NSCLC (N = 1 722) došlo k zníženiam dávky súvisiacim s eleváciami hladín transamináz u 76 (4 %) pacientov. Sedemnást' (1 %) pacientov muselo liečbu ukončiť definitívne.

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaníach u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov liečených krizotinibom malo 70 % a 75 % pacientov zvýšené hladiny AST, respektíve ALT, so zvýšeniami stupňa 3 a 4 u 7 %, respektíve 6 % pacientov.

Gastrointestinálne účinky

Podporná starostlivosť má zahŕňať použitie antiemetík. Ďalšiu podpornú starostlivosť pre pediatrických pacientov pozri v časti 4.4.

Dospelí pacienti s NSCLC

Nauzea (57 %), hnačka (54 %), vracanie (51 %) a zápcha (43 %) boli najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi príhodami z akýchkoľvek príčin u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym, alebo s ROS1-pozitívnym NSCLC. Závažnosť väčšiny príhod bola mierna až stredne závažná. Medián časov do nástupu nevoľnosti a vracania bol 3 dni a ich frekvencia sa po 3 týždňoch liečby znížila. Medián času do nástupu hnačky bol 13 dní a do nástupu zápch 17 dní. Podporná starostlivosť pri hnačke má zahŕňať štandardné lieky proti hnačke a laxatíva pri zápche.

V klinických skúšaníach u dospelých pacientov s NSCLC liečených krizotinibom boli hlásené udalosti gastrointestinálnej perforácie. Boli zaznamenané hlásenia fatálnych prípadov gastrointestinálnej perforácie pri použití krizotinibu po uvedení na trh (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaníach boli vracanie (77 %), hnačka (69 %), nevoľnosť (71 %), bolesť brucha (43 %) a zápcha (31 %) najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi udalosťami z akejkoľvek príčiny u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov liečených krizotinibom. U tých pacientov buď s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT, ktorí boli liečení krizotinibom, boli vracanie (95 %), hnačka (85 %), nevoľnosť (83 %), bolesť brucha (54 %) a zápcha (34 %) najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi udalosťami z akejkoľvek príčiny (pozri časť 4.4). Krizotinib môže spôsobiť závažné gastrointestinálne toxicity u pediatrických pacientov s ALCL alebo IMT (pozri časť 4.4).

Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT intervalu môže mať za následok arytmie a je rizikovým faktorom pre náhle úmrtie. Predĺženie QT intervalu sa môže klinicky prejavovať ako bradykardia, závraty a synkopa. Poruchy elektrolytovej rovnováhy, dehydratácia a bradykardia môžu tiež zvýšiť riziko predĺženia QTc intervalu, a preto sa u pacientov s gastrointestinálnou toxicitou odporúča pravidelné sledovanie EKG a hladín elektrolytov (pozri časť 4.4).

Dospelí pacienti s NSCLC

V rámci klinických skúšaní s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC sa zaznamenalo QTcF (QT upravený podľa metódy podľa Fridericia) ≥ 500 ms u 34 (2,1 %) z 1 619 pacientov s minimálne 1 EKG vyšetrením po vstupe do klinického skúšania a maximálne zvýšenie z východiskovej hodnoty QTcF ≥ 60 ms sa pozorovalo u 79 (5,0 %) z 1 585 pacientov s východiskovým EKG vyšetrením a aspoň 1 EKG vyšetrením po vstupe do klinického skúšania. Na elektrokardiograme u 27 (1,6 %) z 1 722 pacientov bol hlásený predĺžený QT interval stupňa 3 alebo 4 z akejkoľvek príčiny (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2).

V jednoramennom EKG podskúšaní u dospelých pacientov (pozri časť 5.2) s použitím zaslepených manuálnych EKG meraní bol u jedného pacienta (2 %) predĺžený QTcF oproti východiskovej hodnote $o \geq 60$ ms a u 11 (21 %) pacientov bol predĺžený QTcF oproti východiskovej hodnote $od \geq 30$ do < 60 ms. Žiaden pacient nemal maximálnu hodnotu QTcF ≥ 480 ms. Analýza centrálnej tendencie ukázala, že najväčšia priemerná zmena oproti východiskovej hodnote QTcF bola 12,3 ms (95 % CI 5,1-19,5 ms priemer najmenších štvorcov [LS] analýzy rozptylu [ANOVA]) a vyskytla sa 6 hodín po podaní dávky v 1. dni 2. cyklu. Všetky horné hranice 90 % CI pre priemernú zmenu LS oproti východiskovej hodnote QTcF vo všetkých časových bodoch 1. dňa 2. cyklu boli < 20 ms.

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaníach s krizotinibom u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov sa hlásilo predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme u 4 % pacientov.

Bradykardia

Súbežné používanie liekov spojených s bradykardiou sa má starostlivo vyhodnotiť. Pacienti, u ktorých sa objaví symptomatická bradykardia, sa majú liečiť podľa odporúčania v časti Úpravy dávky a Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Dospelí pacienti s NSCLC

V klinických skúšaníach s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC, k bradykardii z akejkoľvek príčiny došlo u 219 (13 %) z 1 722 pacientov liečených krizotinibom. Závažnosť väčšiny udalostí bola mierna. Celkovo 259 (16 %) z 1 666 pacientov s aspoň 1 vyšetrením životných funkcií po vstupe do klinického skúšania malo tep < 50 úderov za minútu.

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaníach s krizotinibom u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov sa bradykardia z akejkoľvek príčiny hlásila u 14 % pacientov vrátane bradykardie stupňa 3 u 1 % pacientov.

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

Pacienti s pľúcnyimi príznakmi príznačnými preILD/pneumonitídu sa majú sledovať. Majú sa vylúčiť ostatné možné príčinyILD/pneumonitídy (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dospelí pacienti s NSCLC

U pacientov liečených krizotinibom sa môže objaviť závažná, život ohrozujúca alebo fatálnaILD/pneumonitída. V rámci klinických skúšaní u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym NSCLC (N = 1 722) malo 50 (3 %) pacientov liečených krizotinibomILD z akejkoľvek príčiny, z čoho 18 (1 %) pacientov malo stupeň 3 alebo 4 a u 8 (< 1 %) pacientov skončila fatálne. Podľa hodnotenia pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC (N = 1669) nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC = independent review committee) malo 20 (1,2 %) pacientovILD/pneumonitídu vrátane 10 (< 1 %) pacientov s fatálnymi prípadmi. Tieto prípady sa obvykle vyskytli v rámci 3 mesiacov od začiatku liečby.

Pediatrickí pacienti

ILD/pneumonitída sa hlásila v klinických skúšaníach s krizotinibom u pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov u 1 pacienta (1 %), pričom išlo o pneumonitídu stupňa 1.

Účinky na zrak

Ak porucha zraku pretrváva alebo sa zhoršuje, odporúča sa vykonať oftalmologické vyšetrenie.

U pediatrických pacientov sa musia robiť počiatočné a následné očné vyšetrenia (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dospelí pacienti s NSCLC

V klinických skúšaníach s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC (N = 1 722) bola u 4 (0,2 %) pacientov hlásená porucha zorného poľa stupňa 4 so stratou zraku. Ako možné príčiny straty zraku boli hlásené atrofia a porucha optického

nervu (pozri časť 4.4).

Počas liečby krizotinibom udávalo 1 084 (63 %) z 1 722 dospelých pacientov poruchu zraku z akejkolvek príčiny, akéhokoľvek stupňa, najčastejšie poškodenie zraku, fotopsiu, rozmazané videnie a opacity sklovca. Z 1 084 pacientov s poruchami videnia malo 95 % udalosti, ktoré boli mierne závažné. Sedem (0,4 %) pacientov dočasne prerušilo liečbu a 2 (0,1 %) pacientom bola dávka znížená v súvislosti s poruchami zraku. Nedošlo k žiadnemu definitívnemu ukončeniu liečby v súvislosti s poruchou zraku u ktoréhokoľvek z 1 722 pacientov liečených krizotinibom.

Na základe dotazníka na zhodnotenie zrakových príznakov (VSAQ-ALK, Visual Symptom Assessment Questionnaire) sa u dospelých pacientov liečených krizotinibom v klinickom skúšaní 1007 a skúšaní 1014 hlásila vyššia miera výskytu porúch zraku v porovnaní s pacientmi liečenými chemoterapiou. Nástup porúch zraku sa obvykle začal v rámci prvého týždňa podávania lieku. Väčšina pacientov v skupine užívajúcej krizotinib v randomizovanom klinickom skúšaní 1007 a skúšaní 1014 fázy 3 (> 50 %) hlásila poruchy zraku, ktoré sa objavili vo frekvencii 4 až 7 dní každý týždeň s trvaním do 1 minúty a ktoré mali mierny alebo nemali žiadny vplyv (skóre 0 až 3 z maximálneho skóre 10) na denné aktivity, ako bolo uvedené v dotazníku VSAQ-ALK.

Na 54 dospelých pacientoch s NSCLC bolo vykonané oftalmologické podskúšanie využívajúce špecifické oftalmologické vyšetrenia v stanovených časových bodoch, v rámci ktorej pacienti dvakrát denne užívali 250 mg krizotinibu. U tridsiatich ôsmich pacientov (70,4 %) z 54 sa počas liečby vyskytla nežiaduca udalosť z akejkolvek príčiny v podobe poruchy oka podľa triedy orgánových systémov a 30 z nich podstúpili oftalmologické vyšetrenie. Z týchto 30 pacientov bola u 14 (36,8 %) zistená oftalmologická abnormalita akéhokoľvek druhu a u 16 pacientov (42,1 %) sa nevyskytol žiadny oftalmologický nález. Nálezy sa najčastejšie týkali biomikroskopie so štrbinovou lampou (21,1 %), fundoskopie (15,8 %) a ostrosti zraku (13,2 %). U mnohých pacientov boli zaznamenané predchádzajúce oftalmologické abnormality a súbežné zdravotné stavy, ktoré mohli prispieť k očným nálezom. Nebola zistená žiadna presvedčivá príčinná súvislosť s užívaním krizotinibu. Nevyskytli sa žiadne nálezy súvisiace s hodnotením počtu buniek v komorovej vode a Tyndallovho javu v prednej očnej komore. U žiadnych porúch zraku, ktoré súviseli s krizotinibom, sa nepreukázala súvislosť so zmenami najlepšie korigovanej ostrosti zraku, sklovca, sietnice alebo zrakového nervu.

U dospelých pacientov s novým prepuknutím straty zraku stupňa 4 je potrebné prerušiť liečbu krizotinibom a vykonať oftalmologické vyšetrenie.

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaní s krizotinibom u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov sa porucha zraku hlásila u 48 (44 %) pacientov. Najčastejšími očnými príznakmi boli rozmazané videnie (20 %) a poškodenie zraku (11 %).

V klinických skúšaní s krizotinibom u 41 pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT sa porucha zraku hlásila u 25 (61 %) pacientov. Z tých pediatrických pacientov, u ktorých došlo k poruchám zraku, u jedného pacienta s IMT došlo k myopickej poruche zrakového nervu stupňa 3, pričom vo východiskovom stave bola porucha stupňa 1. Najčastejšími zrakovými príznakmi boli rozmazané videnie (24 %), poškodenie zraku (20 %), fotopsia (17 %) a opacity sklovca (15 %). Všetky boli stupňa 1 alebo 2.

Účinky na nervový systém

Dospelí pacienti s NSCLC

Neuropatia z akejkolvek príčiny, tak ako je definovaná v tabuľke 9, sa vyskytla u 435 (25 %) z 1 722 dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC liečených krizotinibom. Dysgeúzia bola v týchto klinických skúšaní hlásená takisto veľmi často a mala stupeň závažnosti 1.

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaníach s krizotinibom u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov sa neuropatia a dysgeúzia hlásili u 26 %, respektíve 9 % pacientov.

Obličkové cysty

U pacientov, u ktorých sa objavia obličkové cysty, sa má zvážiť pravidelné kontrolovanie pomocou zobrazovacieho vyšetrenia a rozboru moču.

Dospelí pacienti s NSCLC

Komplexné obličkové cysty z akejkoľvek príčiny uvádzalo 52 (3 %) z 1 722 dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC liečených krizotinibom.

U niektorých pacientov sa pozorovalo prerastanie lokálnej cysty mimo obličku.

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaníach s krizotinibom u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov sa obličková cysta nehlásila.

Neutropénia a leukopénia

Musí sa kontrolovať kompletný krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek podľa klinického stavu, s častejším opakovaním vyšetrenia pri pozorovaných odchýlkach stupňa 3 alebo 4, alebo pri horúčke alebo výskyte infekcie. Ako postupovať u pacientov s vývojom hematologických laboratórnych abnormalít, pozri časť 4.2.

Dospelí pacienti s NSCLC

V rámci klinických skúšaní s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC (N = 1 722) sa u pacientov liečených krizotinibom pozorovala neutropénia stupňa 3 alebo 4 u 212 (12 %) pacientov. Medián času do nástupu neutropénie ktoréhokoľvek stupňa bol 89 dní. Neutropénia bola spojená so znížením dávky u 3 % alebo s definitívnym ukončením liečby u < 1 % pacientov. V klinických skúšaníach s krizotinibom sa u menej ako 0,5 % pacientov objavila febrilná neutropénia.

V rámci klinických skúšaní s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC (N = 1 722) sa leukopénia stupňa 3 alebo 4 pozorovala u 48 (3 %) pacientov liečených krizotinibom. Medián času do nástupu leukopénie ktoréhokoľvek stupňa bol 85 dní. Leukopénia bola spojená so znížením dávky u < 0,5 % pacientov a u žiadneho pacienta nebola leukopénia spojená s definitívnym ukončením liečby krizotinibom.

V klinických skúšaníach s krizotinibom u dospelých pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC sa pri poklesoch počtu leukocytov a neutrofilov pozorovali posuny na stupeň 3 vo frekvencii 4 % alebo na stupeň 4 vo frekvencii 13 %.

Pediatrickí pacienti

V klinických skúšaníach s krizotinibom u 110 pediatrických pacientov s rôznymi typmi nádorov sa neutropénia hlásila u 71 % pacientov vrátane neutropénie stupňa 3 alebo 4 pozorovanej u 58 pacientov (53 %). K febrilnej neutropénii došlo u 4 pacientov (3,6 %). Leukopénia sa hlásila u 63 % pacientov vrátane leukopénie stupňa 3 alebo 4 pozorovanej u 18 pacientov (16 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liečba predávkovania liekom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení. Neexistuje antidotum pre XALKORI.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, ATC kód: L01ED01

Mechanizmus účinku

Krizotinib je selektívny nízkomolekulárny inhibítor receptorovej tyrozínkinázy (RTK) ALK-receptora a jeho onkogénnych variant (t.j. ALK fúzie a vybrané ALK mutácie). Krizotinib je tiež inhibítor RTK receptora hepatocytárneho rastového faktora (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) a RTK receptora Recepteur d'Origine Nantais (RON). Krizotinib v biochemických testoch preukázal inhibíciu kinázovej aktivity ALK, ROS1 a c-Met závislú na koncentrácii a v bunkových testoch inhiboval fosforyláciu a moduloval fenotypy závislé od kináz. Krizotinib preukázal účinnú a selektívnu inhibičnú aktivitu na rast a indukoval apoptózu v líniiach nádorových buniek vykazujúcich ALK fúzie (vrátane fúzie s proteínom podobným echinodermovému s mikrotubulmi asociovanému proteínu 4 [EML4]-ALK a fúzie s nukleofosmínom [NPM]-ALK), ROS1 fúzie alebo vykazujúcich amplifikáciu lokusu *ALK* alebo *MET* génu. Krizotinib preukázal protinádorovú účinnosť, vrátane značnej cytoreduktívnej protinádorovej aktivity u myši s nádorovými xenograftmi, ktoré vykazovali ALK fúzne proteíny. Protinádorová účinnosť krizotinibu bola závislá od veľkosti dávky a korelovala s farmakodynamickou inhibíciou fosforylácie ALK fúznych proteínov (vrátane EML4-ALK a NPM-ALK) v nádoroch *in vivo*. Krizotinib tiež preukázal značnú protinádorovú aktivitu v xenograftových štúdiách na myšiach, u ktorých boli nádory vyvolané pomocou panelu bunkových línii NIH-3T3 navrhnutých tak, aby exprimovali hlavné ROS1 fúzie identifikované v nádoroch u ľudí. Protinádorová účinnosť krizotinibu bola závislá od veľkosti dávky a demonštrovala koreláciu s inhibíciou ROS1 fosforylácie *in vivo*. *In vitro* štúdie na 2 bunkových líniiach odvodených od ALCL (SU-DHL-1 a Karpas-299, obe obsahujúce NPM-ALK) dokázali, že krizotinib je schopný indukovať apoptózu, a v bunkách Karpas-299 krizotinib inhiboval proliferáciu a signalizáciu sprostredkovanú cez ALK pri klinicky dosiahnuteľných dávkach. *In vivo* údaje získané na modeli Karpas-299 dokázali úplnú regresiu nádoru pri dávke 100 mg/kg jedenkrát denne.

Klinické skúšania

Predtým neliečený ALK-pozitívny pokročilý NSCLC – randomizované klinické skúšanie 1014 fázy 3
Účinnosť a bezpečnosť krizotinibu v liečbe pacientov s ALK-pozitívnym metastatickým NSCLC, ktorí nedostali predchádzajúcu systémovú liečbu pokročilého ochorenia, boli preukázané v globálnom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní 1014.

Populácia určená pre úplnú analýzu zahŕňala 343 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC identifikovaným pomocou fluorescenčnej in-situ hybridizácie (FISH) pred randomizáciou: 172 pacientov bolo randomizovaných na podávanie krizotinibu a 171 pacientov bolo randomizovaných na chemoterapiu (pemetrexed + karboplatina alebo cisplatina; maximálne 6 cyklov liečby). Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia celkovej skúšanej populácie boli: 62 % žien, medián veku 53 rokov, východiskový výkonnostný stav podľa skupiny Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 alebo 1 (95 %), 51 % belochov a 46 % aziatov, 4 % aktívnych fajčiarov, 32 % bývalých fajčiarov a 64 % pacientov nikdy nefajčilo. Charakteristiky ochorenia celkovej skúšanej populácie boli: metastatické ochorenie 98 % pacientov, 92 % nádorov pacientov bolo klasifikovaných z pohľadu histológie ako adenokarcinóm a 27 % pacientov malo metastázy v mozgu.

Po progresii ochorenia definovanej podľa Kritérií hodnotiacich odpoveď v solidných nádoroch (RECIST) mohli pacienti pokračovať v liečbe krizotinibom na základe rozhodnutia skúšajúceho, ak mal pocit, že u pacienta je prítomný klinický prínos. Šesťdesiatpäť z 89 (73 %) pacientov liečených krizotinibom a 11 zo 132 (8,3 %) pacientov liečených chemoterapiou pokračovalo v liečbe počas minimálne 3 týždňov po objektívnej progresii ochorenia. Pacienti randomizovaní na chemoterapiu mohli po progresii ochorenia definovanej podľa RECIST a potvrdenej nezávislou

rádiologickou kontrolou (IRR – independent radiology review) prejsť na užívanie krizotinibu. Stoštyridsaťštyri pacientov (84 %) v skupine s chemoterapiou dostávalo následnú liečbu krizotinibom.

Krizotinib výrazne predĺžil prežívanie bez progresie (PFS), primárny cieľ klinického skúšania, v porovnaní s chemoterapiou podľa hodnotenia IRR. Prínos krizotinibu pri PFS bol konzistentný v rámci podskupín podľa základných charakteristík pacientov, ako napr. vek, pohlavie, rasa, zatriedenie podľa fajčenia, čas od stanovenia diagnózy, výkonnostný stav podľa ECOG a prítomnosť metastáz v mozgu. Došlo k numerickému zlepšeniu celkového prežívania (OS) u pacientov liečených krizotinibom, hoci toto zlepšenie nebolo štatisticky významné. Údaje týkajúce sa účinnosti z randomizovaného klinického skúšania 1014 fázy 3 sú zhrnuté v tabuľke 11 a na obrázku 1 a 2 sa uvádzajú Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS.

Tabuľka 11. Výsledky účinnosti z randomizovaného klinického skúšania 1014 fázy 3 (populácia určená pre úplnú analýzu) u pacientov s predtým neliečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC*

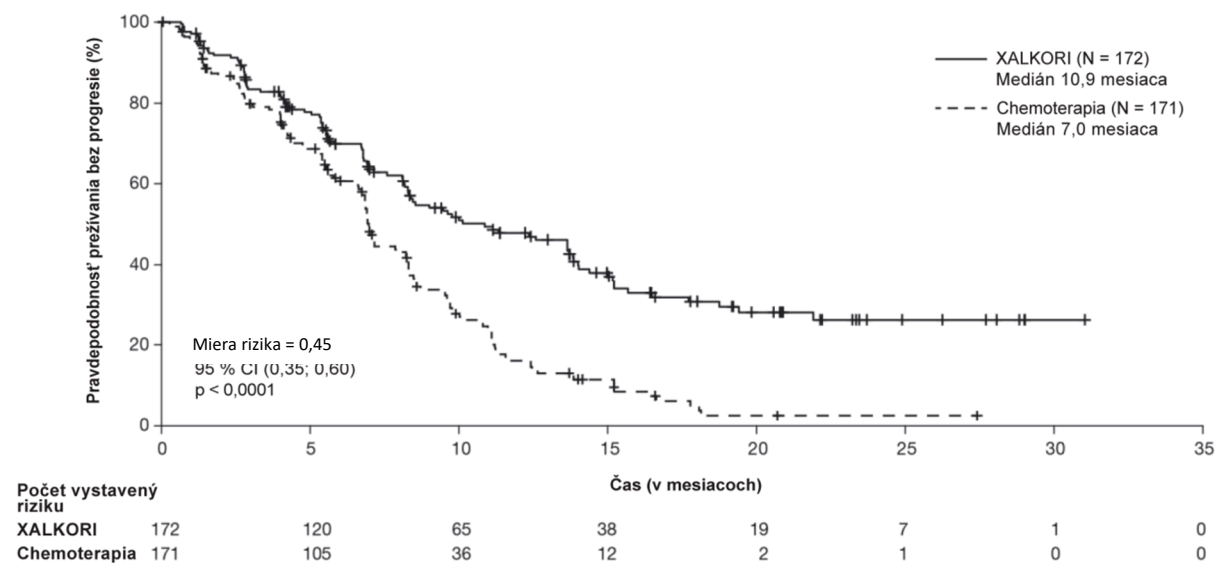
Parameter odpovede	Krizotinib N = 172	Chemoterapia N = 171
Prežívanie bez progresie (na základe IRR)		
Počet s udalosťami, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
HR (95 % CI) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Celkové prežívanie^d		
Počet úmrtí, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95 % CI) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
p-hodnota ^c	0,0489	
Pravdepodobnosť 12-mesačného prežívania, ^d % (95 % CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Pravdepodobnosť 18-mesačného prežívania, ^d % (95 % CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Pravdepodobnosť 48-mesačného prežívania, ^d % (95 % CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Objektívna miera odpovede (na základe IRR)		
Objektívna miera odpovede % (95 % CI)	74 % (67; 81)	45 % ^e (37; 53)
p-hodnota ^f	< 0,0001	
Trvanie odpovede		
Počet mesiacov ^g (95 % CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, HR = miera rizika, IRR = nezávislé rádiologické hodnotenie, N/n = počet pacientov, NR = nebol dosiahnutý, PFS = prežívanie bez progresie, ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie.

* PFS, miera objektívnej odpovede a trvanie odpovede sú hodnotené na základe posledného zberu údajov zo dňa 30. novembra 2013; OS je založené na poslednej návšteve posledného pacienta zo dňa 30. novembra 2016 a mediáne následného sledovania v trvaní približne 46 mesiacov.

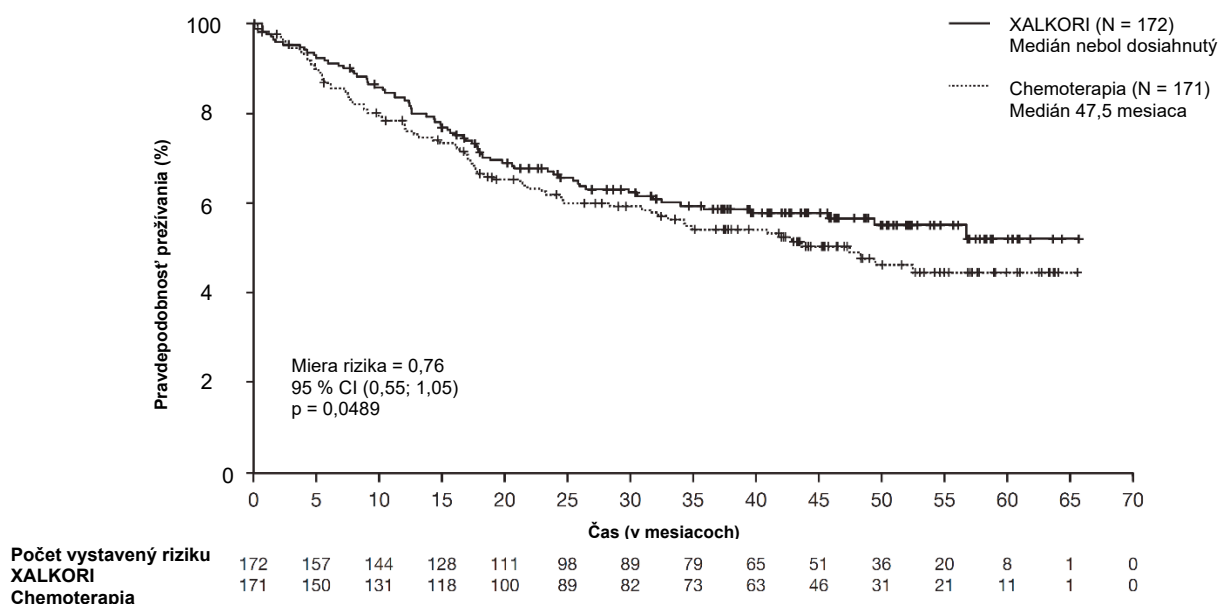
- Medián časov PFS bol 6,9 mesiaca (95 % CI: 6,6, 8,3) pre pemetrexed/cisplatina (HR = 0,49; p-hodnota < 0,0001 pre krizotinib v porovnaní s pemetrexedom/cisplatinou) a 7,0 mesiacov (95 % CI: 5,9, 8,3) pre pemetrexed/karboplatina (HR = 0,45; p-hodnota < 0,0001 pre krizotinib v porovnaní s pemetrexedom/karboplatinou).
- Na základe Coxovej stratifikovanej analýzy pomerného rizika.
- Na základe stratifikovaného log-rank testu (1-stranný).
- Aktualizované na základe finálnej analýzy OS. Analýza OS nebola upravená s ohľadom na potenciálne skresľujúce účinky prechodu na druhú štúdióvu liečbu (144 [84 %] pacientov v chemoterapeutickom ramene sa následne liečilo krizotinibom).
- ORR boli 47 % (95 % CI: 37, 58) pre pemetrexed/cisplatina (p-hodnota < 0,0001 v porovnaní s krizotinibom) a 44 % (95 % CI: 32, 55) pre pemetrexed/karboplatina (p-hodnota < 0,0001 v porovnaní s krizotinibom).
- Na základe stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu (2-stranný).
- Odhadované pomocou Kaplan-Meierovej metódy.

Obrázok č. 1 Kaplan-Meierove krivky pre prežívanie bez progresie (na základe IRR) podľa liečebnej skupiny v randomizovanom klinickom skúšaní 1014 fázy 3 (populácia určená pre úplnú analýzu) u pacientov s predtým neliečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC



Skratky: CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; p = p-hodnota.

Obrázok č. 2 Kaplan-Meierove krivky pre celkové prežívanie podľa liečebnej skupiny v randomizovanom klinickom skúšaní 1014 fázy 3 (populácia určená pre úplnú analýzu) u pacientov s predtým neliečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC



Skratky: CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; p = p-hodnota.

U pacientov s predtým liečenými metastázami v mozgu prítomnými pri vstupe do klinického skúšania bol intrakraniálny čas do progresie (IC-TTP) 15,7 mesiaca v skupine s krizotinibom (N = 39)

a 12,5 mesiaca v skupine s chemoterapiou (N = 40) (HR = 0,45 [95 % CI: 0,19, 1,07]; 1-stranná p-hodnota = 0,0315). U pacientov bez metastáz v mozgu pri vstupe do klinického skúšania nebol IC-TTP dosiahnutý v skupine s krizotinibom (N = 132) alebo s chemoterapiou (N = 131) (HR = 0,69 [95 % CI: 0,33, 1,45]; 1-stranná p-hodnota = 0,1617).

Príznaky hlásené pacientmi a celková kvalita života (QOL) boli získané pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pre rakovinu pľúc (EORTC QLQ-LC13). Celkovo 166 pacientov v skupine s krizotinibom a 163 pacientov v skupine s chemoterapiou vyplnilo dotazníky EORTC QLQ-C30 a LC13 pri vstupe do klinického skúšania a minimálne počas 1 návštevy po vstupe do klinického skúšania. V skupine s krizotinibom bolo pozorované signifikantne vyššie zlepšenie celkovej QOL v porovnaní so skupinou s chemoterapiou (celkový rozdiel oproti základnému skóre 13,8; p-hodnota < 0,0001).

Čas do zhoršenia príznakov (TTD) bol vopred špecifikovaný ako prvý výskyt ≥ 10 -bodového zvýšenia skóre oproti vstupe do klinického skúšania v prípade príznakov bolesti na hrudníku, kašľa alebo dyspnoe podľa hodnotenia na základe dotazníka EORTC QLQ-LC13.

Liečba krizotinibom viedla k zlepšeniu príznakov v zmysle signifikantného predĺženia TTD v porovnaní s chemoterapiou (medián 2,1 mesiaca v porovnaní s 0,5 mesiaca; HR = 0,59; 95 % CI: 0,45, 0,77; upravená log-rank 2-stranná p-hodnota podľa Hochberga = 0,0005).

Predtým liečený ALK-pozitívny pokročilý NSCLC – randomizované klinické skúšanie 1007 fázy 3
Účinnosť a bezpečnosť krizotinibu v liečbe pacientov s ALK-pozitívnym metastatickým NSCLC, ktorí dostali predchádzajúcu systémovú liečbu pokročilého ochorenia, boli preukázané v globálnom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní 1007.

Populácia určená pre úplnú analýzu zahŕňala 347 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC identifikovaných pomocou FISH pred randomizáciou. Stosedemdesiattri (173) pacientov bolo randomizovaných do skupiny s krizotinibom a 174 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s chemoterapiou (pemetrexed alebo docetaxel). Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia celkovej skúšanej populácie boli: 56 % žien, medián veku 50 rokov, východiskový výkonnostný stav ECOG 0 (39 %) alebo 1 (52 %), 52 % belochov a 45 % aziatov, 4 % aktívnych fajčiarov, 33 % bývalých fajčiarov a 63 % pacientov nikdy nefajčilo, 93 % s metastatickým ochorením a 93 % nádorov pacientov bolo klasifikovaných z pohľadu histológie ako adenokarcinóm.

Po progresii ochorenia definovanej podľa RECIST mohli pacienti pokračovať v priradenej liečbe na základe rozhodnutia skúšajúceho, ak mal pocit, že u pacienta je prítomný klinický prínos. Päťdesiatosem z 84 (69 %) pacientov liečených krizotinibom a 17 zo 119 (14 %) pacientov liečených chemoterapiou pokračovalo v liečbe počas minimálne 3 týždňov po objektívnej progresii ochorenia. Pacienti randomizovaní na chemoterapiu mohli po progresii ochorenia definovanej podľa RECIST a potvrdení IRR prejsť na užívanie krizotinibu.

Krizotinib signifikantne predĺžil PFS, primárny cieľ klinického skúšania, v porovnaní s chemoterapiou na základe hodnotenia IRR. Prínos krizotinibu pri PFS bol konzistentný v rámci podskupín podľa základných charakteristík pacientov, ako napr. vek, pohlavie, rasa, zatriedenie podľa fajčenia, čas od stanovenia diagnózy, výkonnostný stav podľa ECOG, prítomnosť metastáz v mozgu a predchádzajúca liečba EGFR TKI.

Údaje týkajúce sa účinnosti z klinického skúšania 1007 sú zhrnuté v tabuľke 12 a na obrázkoch 3 a 4 sa uvádzajú Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS.

Tabuľka 12. Výsledky účinnosti z randomizovaného klinického skúšania 1007 fázy 3 (populácia určená pre úplnú analýzu) u pacientov s predtým liečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC*

Parameter odpovede	krizotinib N = 173	chemoterapia N = 174
Prežívanie bez progresie (na základe IRR)		
Počet s príhodou, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Typ príhody, n (%)		
Progresívne ochorenie	84 (49 %)	119 (68 %)
Úmrtie bez objektívnej progresie	16 (9 %)	8 (5 %)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95 % CI) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Celkové prežívanie ^d		
Počet úmrtí, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95 % CI) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
p-hodnota ^c	0,1145	
Pravdepodobnosť 6-mesačného prežívania, ^e % (95 % CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Pravdepodobnosť 1-ročného prežívania, ^e % (95 % CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Objektívna miera odpovede (na základe IRR)		
Miera objektívnej odpovede % (95 % CI)	65 % (58; 72)	20 % ^f (14; 26)
p-hodnota ^g	< 0,0001	
Trvanie odpovede		
Medián ^e , v mesiacoch (95 % CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = miera rizika; IRR = nezávislé rádiologické hodnotenie; N/n = počet pacientov; PFS = prežívanie bez progresie; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie.

* PFS, miera objektívnej odpovede a trvania odpovede sú hodnotené na základe posledného zberu údajov zo dňa 30. marca 2012; OS je založené na poslednom zbere údajov zo dňa 31. augusta 2015.

a. Medián časov PFS bol 4,2 mesiaca (95 % CI: 2,8; 5,7) pri pemetrexede (HR = 0,59; p-hodnota = 0,0004 pre krizotinib v porovnaní s pemetrexedom) a 2,6 mesiaca (95 % CI: 1,6; 4,0) pri docetaxe (HR = 0,30; p-hodnota < 0,0001 pre krizotinib v porovnaní s docetaxelom).

b. Na základe Coxovej stratifikovanej analýzy proporcionálnych rizík.

c. Na základe stratifikovaného log-rank testu (1-stranný).

d. Aktualizované na základe konečnej analýzy OS. Konečná analýza OS nebola upravená s ohľadom na potenciálne skresľujúce účinky prechodu na druhú štádióvu liečbu (154 [89 %] pacientov dostalo následnú liečbu krizotinibom).

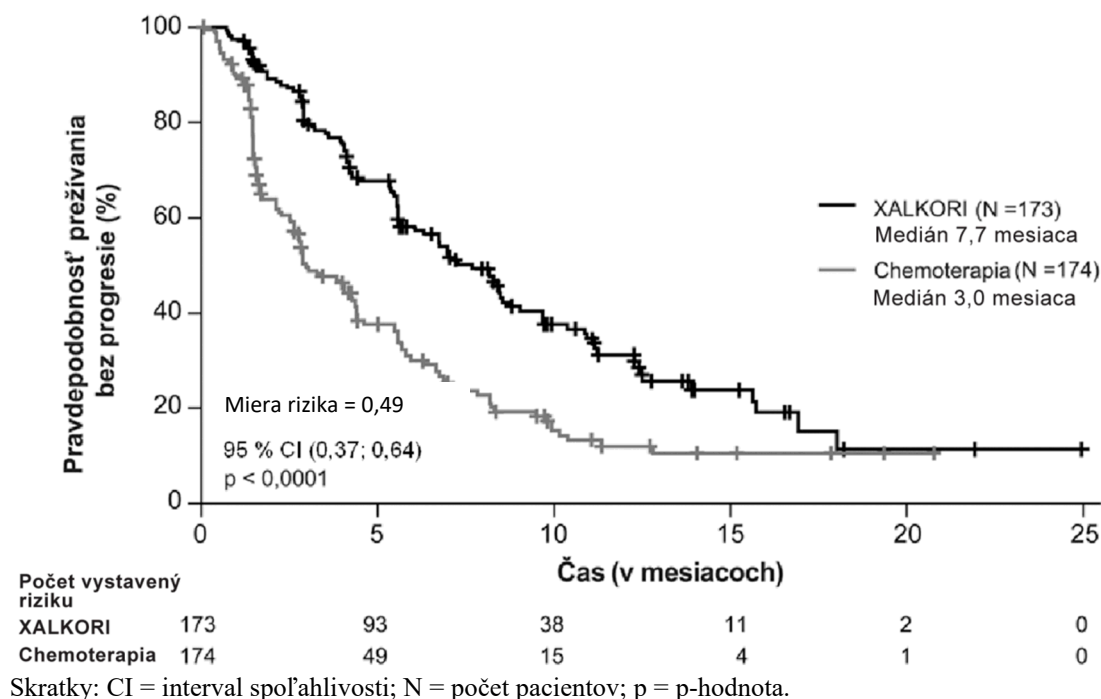
e. Odhadované pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

f. ORR bol 29 % (95 % CI: 21; 39) pri pemetrexede (p-hodnota < 0,0001 v porovnaní s krizotinibom)

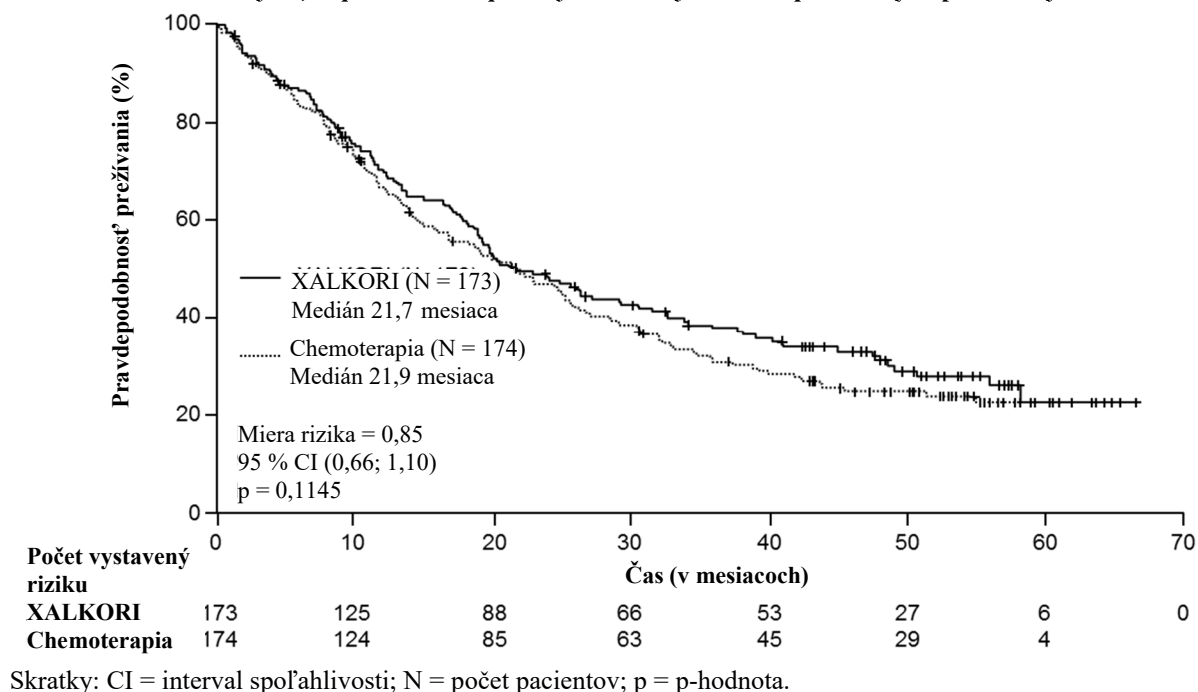
a 7 % (95 % CI: 2; 16) pri docetaxe (p-hodnota < 0,0001 v porovnaní s krizotinibom).

g. Na základe stratifikovaného testu Cochran-Mantel-Haenszel (2-stranný).

Obrázok 3. Kaplanove-Meierove krivky pre prežívanie bez progresie (na základe hodnotenia IRR) podľa liečebnej skupiny v randomizovanom klinickom skúšaní 1007 fázy 3 (populácia určená pre úplnú analýzu) u pacientov s predtým liečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC



Obrázok 4. Kaplanove-Meierove krivky pre celkové prežívanie podľa liečebnej skupiny v randomizovanom klinickom skúšaní 1007 fázy 3 (populácia určená pre úplnú analýzu) u pacientov s predtým liečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC



Päťdesiatdva (52) pacientov liečených krizotinibom a 57 pacientov liečených chemoterapiou s predtým liečenými alebo neličenými asymptomatickými metastázami v mozgu bolo zaradených do randomizovaného klinického skúšania 1007 fázy 3. Miera kontroly intrakraniálneho ochorenia (IC-DCR) po 12 týždňoch bola 65 % pre pacientov liečených krizotinibom a 46 % pre pacientov liečených chemoterapiou.

Príznaky hlásené pacientom a celková QOL boli získané pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pre rakovinu pľúc (EORTC QLQ-LC13) pri vstupe do klinického skúšania (1. deň 1. cyklu) a v 1. deň každého následného liečebného cyklu. Dotazníky EORTC QLQ-C30 a LC-13 vyplnilo na začiatku klinického skúšania a počas minimálne 1 návštevy po začatí klinického skúšania celkovo 162 pacientov v skupine s krizotinibom a 151 pacientov v skupine s chemoterapiou.

Liečba krizotinibom viedla k zlepšeniu príznakov v zmysle signifikantného predĺženia času do zhoršenia príznakov u pacientov, ktorí hlásili príznaky, ako je bolesť na hrudníku, dyspnoe alebo kašeľ (medián 4,5 mesiacov oproti 1,4 mesiacom) v porovnaní s chemoterapiou (HR 0,50; 95 % CI: 0,37; 0,66; upravená log-rank 2-stranná p-hodnota podľa Hochberga < 0,0001).

Pri krizotinibe sa preukázalo signifikantne väčšie zlepšenie oproti východiskovému stavu v porovnaní s chemoterapiou pri alopecii (2. až 15. cyklus; p-hodnota < 0,05), kašli (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,0001), dyspnoe (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,0001), hemoptýze (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,05), bolesti v ruke alebo v ramene (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,0001), bolesti na hrudníku (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,0001) a bolesti v iných častiach tela (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,05). Krizotinib viedol k signifikantne nižšiemu zhoršeniu oproti východiskovému stavu pri periférnej neuropatii (6. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,05), dysfágii (5. až 11. cyklus; p-hodnota < 0,05) a bolestivých zápaloch sliznice v ústach (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,05) v porovnaní s chemoterapiou.

Krizotinib viedol k celkovému zlepšeniu celkovej kvality života so signifikantne väčším zlepšením oproti východiskovému stavu pozorovaným v skupine s krizotinibom v porovnaní so skupinou s chemoterapiou (2. až 20. cyklus; p-hodnota < 0,05).

Jednoramenné klinické skúšania pri ALK-pozitívnom pokročilom NSCLC

Používanie krizotinibu v monoterapii pri liečbe ALK-pozitívneho pokročilého NSCLC sa skúmalo v 2 multinárodných jednoramenných klinických skúšaniach (skúšania 1001 a 1005). Z pacientov zaradených do týchto klinických skúšaní, pacienti opísaní nižšie dostávali predtým systémovú liečbu pre lokálne pokročilé alebo metastazujúce ochorenie. Primárnym cieľom hodnotenia účinnosti bola pri oboch klinických skúšaniach miera objektívnej odpovede (ORR) definovaná podľa Kritérií hodnotenia RECIST.

Celkovo 149 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC vrátane 125 pacientov s predtým liečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC bolo zaradených do klinického skúšania 1001 v čase ukončenia zberu údajov na analýzy PFS a ORR. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 50 % žien, medián veku 51 rokov, východiskový výkonnostný stav ECOG 0 (32 %) alebo 1 (55 %), 61 % belochov, 30 % aziatov, menej ako 1 % boli aktívni fajčiari, 27 % boli bývalí fajčiari, 72 % pacientov nikdy nefajčilo. 94 % bolo s metastatickým ochorením a 98 % nádorov u pacientov bolo z pohľadu histológie klasifikovaných ako adenokarcinóm. Medián trvania liečby bol 42 týždňov.

Celkovo 934 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC bolo liečených krizotinibom v klinickom skúšaní 1005 v čase ukončenia zberu údajov na analýzy PFS a ORR. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: 57 % žien, medián veku 53 rokov, východiskový výkonnostný stav ECOG 0/1 (82 %) alebo 2/3 (18 %), 52 % belochov, 44 % aziatov, 4 % boli aktívni fajčiari, 30 % boli bývalí fajčiari, 66 % pacientov nikdy nefajčilo. 92 % bolo s metastatickým ochorením a 94 % nádorov u pacientov bolo z pohľadu histológie klasifikovaných ako adenokarcinóm. Medián trvania liečby u týchto pacientov bol 23 týždňov. Po progresii ochorenia definovanej podľa RECIST mohli pacienti pokračovať v liečbe podľa rozhodnutia skúšajúceho. V liečbe krizotinibom pokračovalo sedemdesiatšesť zo 106 pacientov (73 %) počas minimálne 3 týždňov po objektívnej progresii ochorenia.

Údaje o účinnosti z klinických skúšaní 1001 a 1005 uvádza tabuľka 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti pri ALK-pozitívnom pokročilom NSCLC z klinických skúšaní 1001 a 1005

Parameter účinnosti	Klinické skúšanie 1001	Klinické skúšanie 1005
	(N = 125) ^a	(N = 765) ^a
Miera objektívnej odpovede ^b [% (95 % CI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Čas do odpovede nádoru [medián (rozsah)] v týždňoch	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Trvanie odpovede ^c [medián (95 % CI)] v týždňoch	48,1(35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Prežívanie bez progresie ^c [medián (95 % CI)] v mesiacoch	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^c
	N = 154^e	N = 905^e
Počet úmrtí, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Celkové prežívanie ^c [medián (95 % CI)] v mesiacoch	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; N/n = počet pacientov; PFS = prežívanie bez progresie.

- Dátumy ukončenia zberu údajov sú: 1. jún 2011 (klinické skúšanie 1001) a 15. február 2012 (klinické skúšanie 1005)
- U troch pacientov nebolo možné hodnotiť odpoveď v klinickom skúšaní 1001 a u 42 pacientov nebolo možné hodnotiť odpoveď v klinickom skúšaní 1005.
- Odhadované pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy
- Údaje týkajúce sa PFS z klinického skúšania 1005 zahŕňali 807 pacientov v populácii na analýzu bezpečnosti, ktorí boli identifikovaní pomocou FISH metódy (ukončenie zberu údajov 15. februára 2012).
- Ukončenie zberu údajov 30. novembra 2013.

ROS1-pozitívny pokročilý NSCLC

Používanie krizotinibu v monoterapii pri liečbe ROS1-pozitívneho pokročilého NSCLC sa skúmalo v multicentrickom multinárodnom jednoramennom klinickom skúšaní 1001. Celkovo 53 pacientov s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC bolo zaradených do klinického skúšania v čase ukončenia zberu údajov, vrátane 46 pacientov s predtým liečeným ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC a obmedzeného počtu pacientov (N = 7), ktorí predtým nedostávali žiadnu systémovú liečbu. Primárnym cieľom hodnotenia účinnosti bol parameter ORR definovaný podľa RECIST kritérií. Sekundárne ciele zahŕňali čas do odpovede nádoru (TTR), trvanie odpovede (DoR), PFS a OS. Pacienti dostávali krizotinib v dávke 250 mg perorálne dvakrát denne.

Demografické charakteristiky boli: 57 % žien, medián veku 55 rokov, východiskový výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1 (98 %) alebo 2 (2 %), 57 % belochov, 40 % aziatov, 25 % boli bývalí fajčiari, 75 % pacientov nikdy nefajčilo. Charakteristiky ochorenia boli: 94 % nádorov bolo metastázujúcich, 96 % nádorov bolo z pohľadu histológie klasifikovaných ako adenokarcinóm a 13 % pacientov nikdy nedostávalo systémovú liečbu na metastázujúce ochorenie.

V klinickom skúšaní 1001 museli pacienti mať ROS1-pozitívny pokročilý NSCLC pred vstupom do klinického skúšania. U väčšiny pacientov bola ROS1-pozitivita NSCLC identifikovaná pomocou metódy FISH. Medián trvania liečby bol 22,4 mesiacov (95 % CI: 15,0; 35,9). Dosiahlo sa 6 úplných odpovedí a 32 čiastočných odpovedí, čo tvorí spolu ORR 72 % (95 % CI: 58 %; 83 %). Medián DR bol 24,7 mesiacov (95 % CI: 15,2; 45,3). Päťdesiat percent objektívnych odpovedí nádorov sa získalo počas prvých 8 týždňov liečby. Medián PFS bol v čase ukončenia zberu údajov 19,3 mesiacov (95 % CI: 15,2; 39,1). Medián OS v čase ukončenia zberu údajov bol 51,4 mesiacov (95 % CI: 29,3; NR).

Údaje o účinnosti od pacientov s ROS1-pozitívnym pokročilým NSCLC z klinického skúšania 1001 uvádza tabuľka 14.

Tabuľka 14. Výsledky účinnosti pri ROS1-pozitívnom pokročilom NSCLC z klinického skúšania 1001

Parameter účinnosti	Klinické skúšanie 1001 N = 53 ^a
Miera objektívnej odpovede [% (95 % CI)]	72 (58; 83)
Čas do odpovede nádoru [medián (rozsah)] v týždňoch	8 (4; 104)
Trvanie odpovede ^b [medián (95 % CI)] v mesiacoch	24,7 (15,2; 45,3)
Prežívanie bez progresie ^b [medián (95 % CI)] v mesiacoch	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [medián (95 % CI)] v mesiacoch	51,4 (29,3; NR)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; NR = nebol dosiahnutý; OS = celkové prežívanie.

OS je založené na mediáne následného sledovania približne 63 mesiacov.

a. Dátum ukončenia zberu údajov je: 30. jún 2018.

b. Odhadované pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

Histológia iná ako adenokarcinóm

Do randomizovaných klinických skúšaní 1014 a 1007 fázy 3 bolo zaradených dvadsaťjeden predtým neliečených pacientov a 12 pacientov s predtým liečeným ALK-pozitívnym neadenokarcinómovým NSCLC. Podskupiny týchto klinických skúšaní boli príliš malé na to, aby sa vyvodili hodnoverné závery. Je potrebné upozorniť, že žiadni pacienti s histológiou SCC neboli randomizovaní do skupiny s krizotinibom v klinickom skúšaní 1007 a žiadni pacienti s SCC neboli zaradení do klinického skúšania 1014 z dôvodu režimu na báze pemetrexedu použitého ako porovnávacia liečba.

Sú dostupné údaje len od 45 pacientov s predtým liečeným neadenokarcinómovým NSCLC s hodnotiteľnou odpoveďou (vrátane 22 pacientov so SCC) v klinickom skúšaní 1005. U 20 zo 45 pacientov s NSCLC iným ako adenokarcinómom boli pozorované parciálne odpovede, čo znamená ORR na úrovni 44 %, a u 9 z 22 pacientov so SCC NSCLC, čo znamená ORR na úrovni 41 %, čo bolo menej než ORR v klinickom skúšaní 1005 (54 %) u všetkých pacientov.

Opätovná liečba krizotinibom

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti pri opätovnej liečbe krizotinibom u pacientov, ktorí dostali krizotinib v liečbe v predchádzajúcej línii.

Staršie osoby

Zo 171 pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC liečených krizotinibom v randomizovanom klinickom skúšaní 1014 fázy 3 bolo 22 (13 %) starších ako 65 rokov a zo 109 pacientov s ALK-pozitívnou liečených krizotinibom, ktorí prešli zo skupiny s chemoterapiou, bolo 26 (24 %) starších ako 65 rokov. Zo 172 pacientov s ALK-pozitívnou liečených krizotinibom v randomizovanom klinickom skúšaní 1007 fázy 3 bolo 27 (16 %) starších ako 65 rokov. Zo 154 a 1 063 pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC v klinických skúšaní 1001 a 1005 s jednou skupinou bolo 22 (14 %), respektíve 173 (16 %) starších ako 65 rokov. U pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC bola frekvencia nežiaducich reakcií vo všeobecnosti podobná u pacientov vo veku < 65 rokov a pacientov vo veku ≥ 65 rokov s výnimkou edému a zápchy, ktoré boli hlásené s väčšou frekvenciou (≥ 15 % rozdiel) v klinickom skúšaní 1014 u pacientov liečených krizotinibom vo veku ≥ 65 rokov. Žiadny pacient v skupine s krizotinibom v randomizovaných klinických skúšaní 1007 a 1014 fázy 3 a v klinickom skúšaní 1005 s jednou skupinou nemal vek > 85 rokov. V klinickom skúšaní 1001 s jednou skupinou bol jeden pacient s ALK-pozitívnou zo 154 pacientov vo veku > 85 rokov (pozri tiež časti 4.2 a 5.2). Z 53 pacientov s ROS1-pozitívnym NSCLC v klinickom skúšaní 1001 s jednou skupinou bolo 15 (28 %) pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. V klinickom skúšaní 1001 neboli žiadni pacienti s ROS1-pozitívnou vo veku > 85 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť krizotinibu boli stanovené u pediatrických pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym systémovým ALK-pozitívnym ALCL vo veku od 3 do < 18 rokov alebo s neresekovateľným, rekurentným alebo refraktérnym ALK-pozitívnym IMT vo veku od 2 do < 18 rokov (pozri časti 4.2 a 4.8). K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti alebo účinnosti liečby krizotinibom u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym ALCL vo veku menej ako 3 roky alebo u pediatrických pacientov s ALK-pozitívnym IMT vo veku menej ako 2 roky.

Pediatrickí pacienti s ALK-pozitívnym ALCL (pozri časti 4.2 a 5.2)

Použitie krizotinibu ako monoterapie pri liečbe pediatrických pacientov s relapsovaným alebo refraktérnym systémovým ALK-pozitívnym ALCL sa skúšalo v klinickom skúšaní 0912 (n = 22). Všetci zaradení pacienti predtým dostávali systémovú liečbu svojho ochorenia: 14 mali 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby, 6 mali 2 predchádzajúce línie systémovej liečby a 2 mali viac ako 2 predchádzajúce línie systémovej liečby. Z 22 pacientov zaradených do klinického skúšania 0912 sa 2 pacientom predtým transplantovala kostná dreň. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o pediatrických pacientoch, ktorí po liečbe krizotinibom podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT). Z klinického skúšania boli vylúčení pacienti s primárnymi alebo metastatickými nádormi centrálneho nervového systému (CNS). 22 pacientov zaradených do klinického skúšania 0912 dostávalo úvodnú dávku krizotinibu 280 mg/m² (16 pacientov) alebo 165 mg/m² (6 pacientov) dvakrát denne. Koncové ukazovatele účinnosti z klinického skúšania 0912 zahŕňali ORR, TTR a DoR podľa nezávislého posúdenia. Medián času následného sledovania bol 5,5 mesiaca.

Demografické charakteristiky boli 23 % dievčatá, medián veku 11 rokov; 50 % belosi a 9 % aziati. Východiskový výkonnostný stav meraný podľa Lansky Play skóre (pacienti ≤ 16 rokov) alebo podľa Karnofského výkonnostného skóre (pacienti > 16 rokov) bol 100 (50 % pacientov) alebo 90 (27 % pacientov). Pokiaľ ide o vek zaradených pacientov, 4 pacienti boli vo veku 3 až < 6 rokov, 11 pacientov boli vo veku 6 až < 12 rokov a 7 pacientov boli vo veku 12 až < 18 rokov. Do klinického skúšania neboli zaradení žiadni pacienti vo veku menej ako 3 roky.

Údaje o účinnosti vyhodnotené nezávislým posúdením sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15. Výsledky účinnosti pre systémový ALK-pozitívny ALCL z klinického skúšania 0912

Parameter účinnosti ^a	n = 22 ^b
ORR, [% (95 % CI)] ^c	86 (67; 95)
Úplná odpoveď, n (%)	17 (77)
Čiastočná odpoveď, n (%)	2 (9)
TTR ^d	
Medián (rozsah) v mesiacoch	0,9 (0,8; 2,1)
DoR ^{d,e}	
Medián (rozsah) v mesiacoch	3,6 (0,0; 15,0)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, DoR = trvanie odpovede, N/n = počet pacientov, ORR = miera objektívnej odpovede; TTR = čas do odpovede nádoru.

- Hodnotené nezávislou revíznou komisiou s použitím Lugano kritérií na klasifikáciu odpovede.
- V čase ukončenia zberu údajov, 19. januára 2018.
- 95 % CI na základe stanovenia skóre podľa Wilsona.
- Odhadnuté použitím deskriptívnej štatistiky.
- Desať z 19 (53 %) pacientov následne podstúpilo transplantáciu hematopoetických buniek potom, ako došlo k objektívnej odpovedi. DoR bolo u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu, cenzúrované v čase ich posledného hodnotenia nádoru pred transplantáciou.

Pediatrickí pacienti s ALK-pozitívnym IMT (pozri časti 4.2 a 5.2)

Použitie krizotinibu ako monoterapie pediatrických pacientov s neresekovateľným, rekurentným alebo refraktérnym ALK-pozitívnym IMT sa skúšalo v klinickom skúšaní 0912 (n = 14). Väčšina

zaradených pacientov (12 zo 14) podstúpila chirurgický zákrok (8 pacientov) alebo bola predtým systémovo liečená (7 pacientov: 5 mali 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby, 1 mal 2 predchádzajúce línie systémovej liečby a 1 mal viac ako 2 predchádzajúce línie systémovej liečby) na svoje ochorenie. Z klinického skúšania boli vylúčení pacienti s primárnymi alebo metastatickými nádormi CNS. 14 pacientov zaradených do klinického skúšania 0912 dostávalo úvodnú dávku krizotinibu 280 mg/m² (12 pacientov), 165 mg/m² (1 pacient) alebo 100 mg/m² (1 pacient) dvakrát denne. Koncové ukazovatele účinnosti pre klinické skúšanie 0912 zahŕňali ORR, TTR a DoR podľa nezávislého posúdenia. Medián času následného sledovania bol 17,6 mesiaca.

Demografické charakteristiky boli 64 % dievčatá, medián veku 6,5 roka; 71 % belosi. Východiskový výkonnostný stav meraný podľa Lansky Play skóre (pacienti ≤ 16 rokov) alebo podľa Karnofského výkonnostného skóre (pacienti > 16 rokov) bol 100 (71 % pacientov), 90 (14 % pacientov) alebo 80 (14 % pacientov). Pokiaľ ide o vek zaradených pacientov, 4 pacienti boli vo veku 2 až < 6 rokov, 8 pacienti boli vo veku 6 až < 12 rokov a 2 pacienti boli vo veku 12 až < 18 rokov. Do klinického skúšania neboli zaradení žiadni pacienti vo veku menej ako 2 roky.

Údaje o účinnosti vyhodnotené nezávislým posúdením sú uvedené v tabuľke 16.

Tabuľka 16. Výsledky účinnosti pre ALK-pozitívny IMT z klinického skúšania 0912

Parameter účinnosti ^a	n = 14 ^b
ORR, [% (95 % CI)] ^c	86 (60; 96)
Úplná odpoveď, n (%)	5 (36)
Čiastočná odpoveď, n (%)	7 (50)
TTR ^d	
Medián (rozsah) v mesiacoch	1,0 (0,8; 4,6)
DoR ^{d,e}	
Medián (rozsah) v mesiacoch	14,8 (2,8; 48,9)

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; DoR = trvanie odpovede; N/n = počet pacientov; ORR = miera objektívnej odpovede; TTR = čas do odpovede nádoru.

- Hodnotené nezávislou revíznou komisiou.
- V čase ukončenia zberu údajov, 19. januára 2018.
- 95 % CI na základe stanovenia skóre podľa Wilsona.
- Odhadnuté použitím deskriptívnej štatistiky.
- U žiadneho z 12 pacientov s objektívnou odpoveďou nádoru nedošlo následne k progresii ochorenia a ich DoR bola cenzúrovaná v čase posledného hodnotenia nádoru.

Pediatrickí pacienti s ALK-pozitívnym alebo ROS1-pozitívnym NSCLC

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so XALKORI vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre NSCLC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti krizotinibu boli charakterizované u dospelých, pokiaľ nie je u pediatrických pacientov špecificky uvedené inak.

Absorpcia

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

Po perorálnom podaní jednotlivej dávky nalačno sa krizotinib absorbuje s mediánom času do dosiahnutia maximálnych koncentrácií 4 až 6 hodín. Pri dávkovaní dvakrát denne bol rovnovážny stav dosiahnutý počas 15 dní. Absolútna biologická dostupnosť krizotinibu bola stanovená na úrovni 43 % po podaní jednej 250 mg perorálnej dávky.

Jedlo s vysokým obsahom tuku znížilo AUC_{inf} a C_{max} krizotinibu o približne 14 %, oproti zdravým dobrovoľníkom, ktorým bola podaná jednotlivá 250 mg dávka. Krizotinib sa môže podávať s jedlom alebo bez neho (pozri časť 4.2).

XALKORI granulát v kapsulách na otváranie

Po perorálnom podaní jednej dávky nalačno je krizotinibový granulát v kapsulách na otváranie biologicky ekvivalentný s krizotinibovými kapsulami.

Keď sa krizotinibový perorálny granulát v kapsulách na otváranie podával s jedlom s vysokým obsahom tuku/vysokokalorickým jedlom, došlo k zníženiu AUC_{inf} o približne 15 % a k zníženiu C_{max} o približne 23 %, v porovnaní s rovnakou liekovou formou podávanou v podmienkach nalačno. Krizotinibový granulát v kapsulách na otváranie sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Geometrický priemerný distribučný objem (V_{ss}) krizotinibu bol po intravenóznom podaní 50 mg dávky 1 772 litrov, čo poukazuje na extenzívnu distribúciu z plazmy do tkanív.

Väzba krizotinibu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je 91 % a nezávisí od koncentrácie lieku. *In vitro* štúdie naznačujú, že krizotinib je substrátom pre P-glykoproteín (P-gp).

Biotransformácia

In vitro štúdie preukázali, že CYP3A4/5 boli hlavné enzýmy zapojené do metabolického spracovania krizotinibu. Primárnymi metabolickými cestami u ľudí boli oxidácia piperidínového kruhu na krizotinib laktám a *O*-dealkylácia s následnou konjugáciou *O*-dealkylovaných metabolitov 2. fázy.

In vitro štúdie na ľudských pečenevých mikrozómoch preukázali, že krizotinib je časovo závislý inhibítor CYP2B6 a CYP3A (pozri časť 4.5). *In vitro* štúdie ukázali, že klinické medziliekové interakcie v dôsledku krizotinibom sprostredkovanej inhibície metabolizmu liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP2D6 pravdepodobne nenastanú.

In vitro štúdie ukázali, že krizotinib je slabý inhibítor UGT1A1 a UGT2B7 (pozri časť 4.5). Avšak štúdie *in vitro* preukázali, že nie je pravdepodobné, aby nastali klinické medziliekové interakcie v dôsledku krizotinibom sprostredkovanej inhibície metabolizmu liekov, ktoré sú substrátmi pre UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9.

Štúdie *in vitro* na ľudských hepatocytoch ukázali, že klinické medziliekové interakcie v dôsledku krizotinibom sprostredkovanej indukcie metabolizmu liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP1A2 pravdepodobne nenastanú.

Eliminácia

Po podaní jednotlivých dávok krizotinibu bol u pacientov zrejмый terminálny polčas krizotinibu v plazme 42 hodín.

Po podaní jednotlivej 250 mg dávky rádioaktívne značeného krizotinibu zdravým jedincom sa 63 % podanej dávky objavilo v stolici a 22 % v moči. Nezmenený krizotinib predstavoval približne 53 % podanej dávky v stolici a 2,3 % v moči.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú substrátmi transportérov

Krizotinib je *in vitro* inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp). Preto môže mať krizotinib potenciál k zvyšovaniu plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi P-gp (pozri časť 4.5).

Krizotinib je inhibítor OCT1 a OCT2 *in vitro*. Preto môže mať krizotinib potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi OCT1 alebo OCT2 (pozri časť 4.5).

In vitro krizotinib v klinicky relevantných koncentráciách neinhiboval vychytávanie („uptake“) ľudských transportných proteínov v pečeni– polypeptidy transportujúce organické anióny (OATP)1B1 alebo OATP1B3 alebo transportných proteínov v obličkách– transportéry organických aniónov (OAT)1 alebo OAT3. Preto je výskyt klinických medzilikových interakcií v dôsledku krizotinibom sprostredkovanej inhibície pečeneového alebo obličkového vychytávania liekov, ktoré sú substrátmi týchto transportérov nepravdepodobný.

Účinok na iné transportné proteíny

Krizotinib v klinicky relevantných koncentráciách nie je inhibítor exportnej pumpy žlčovej soli (Bile Salt Export Pump, BSEP) *in vitro*.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Porucha funkcie pečene

Krizotinib je vo významnej miere metabolizovaný pečeňou.

Do otvoreného, nerandomizovaného klinického skúšania (klinické skúšanie 1012) sa zaradili pacienti s ľahkou (buď AST > ULN a celkový bilirubín $\leq$ ULN alebo akékoľvek AST a celkový bilirubín > ULN, ale $\leq$ 1,5-násobku ULN), stredne závažnou (akékoľvek AST a celkový bilirubín > 1,5-násobku ULN a $\leq$ 3-násobok ULN) alebo závažnou (akékoľvek AST a celkový bilirubín > 3-násobok ULN) poruchou funkcie pečene alebo s normálnou (AST a celkový bilirubín $\leq$ ULN) funkciou pečene, ktorí boli vybraní tak, aby zodpovedali kontrolám pre ľahké alebo stredne závažné poruchy funkcie pečene, podľa klasifikácie NCI.

Po podávaní krizotinibu v dávke 250 mg dvakrát denne vykazovali pacienti s ľahkou poruchou funkcie pečene (N = 10) podobnú systémovú expozíciu krizotinibu v rovnovážnom stave, ako pacienti s normálnou funkciou pečene (N = 8), pričom pomery geometrických priemerov plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie vo vzťahu k času, čo je vyjadrením dennej expozície v rovnovážnom stave (AUC_{daily}) boli 91,1 % a pre C_{max} 91,2 %. Pre pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava úvodného dávkovania liečby.

Po podávaní krizotinibu v dávke 200 mg dvakrát denne vykazovali pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (N = 8) vyššiu systémovú expozíciu krizotinibu, ako pacienti s normálnou funkciou pečene (N = 9), na rovnakej úrovni dávkovania, pričom pomery geometrických priemerov pre AUC_{daily} boli 150 % a pre C_{max} 144 %. Systémová expozícia krizotinibu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene pri dávke 200 mg dvakrát denne však bola podobná expozícii pozorovanej u pacientov s normálnou funkciou pečene pri dávke 250 mg dvakrát denne, kedy bol pomer geometrických priemerov pre AUC_{daily} 114 % a pre C_{max} 109 %.

Parametre systémovej expozície krizotinibu AUC_{daily} a C_{max} boli u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (N = 6), ktorí dostávali krizotinib v dávke 250 mg raz denne, približne 64,7 %, respektíve 72,6 %, v porovnaní s hodnotami pacientov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali dávku 250 mg dvakrát denne.

Úprava dávkovania krizotinibu sa odporúča, keď sa krizotinib podáva pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s ľahkou ($60 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 90$ ml/min) a stredne závažnou ($30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 60$ ml/min) poruchou funkcie obličiek boli zaradení do jednoramenných klinických skúšaní 1001 a 1005. Hodnotil sa účinok funkcie obličiek meraný podľa vstupnej hodnoty CL_{Cr} na pozorované rovnovážne minimálne koncentrácie (C_{trough, ss}) krizotinibu. V klinickom skúšaní 1001 bol upravený geometrický priemer rovnovážnych minimálnych koncentrácií v plazme u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek

(N = 35) o 5,1 % vyšší a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (N = 8) o 11 % vyšší ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. V klinickom skúšaní 1005 bol upravený geometrický priemer rovnovážnych minimálnych koncentrácií krizotinibu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (N = 191) o 9,1 % vyšší a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (N = 65) o 15 % vyšší ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Okrem toho populačná farmakokinetická analýza využívajúca údaje z klinických skúšaní 1001, 1005 a 1007 ukázala, že CL_{cr} nemal klinicky významný účinok na farmakokinetiku krizotinibu. Z dôvodu malého zvýšenia expozície krizotinibu (5 % – 15 %) sa úprava úvodného dávkovania u pacientov s ľahkou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek neodporúča.

Po jednorazovej dávke 250 mg u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} < 30 ml/min) nevyžadujúcich peritoneálnu dialýzu alebo hemodialýzu sa AUC_{inf} zvýšilo o 79 % a C_{max} krizotinibu o 34 % pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Pri podávaní krizotinibu pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek nevyžadujúcich peritoneálnu dialýzu alebo hemodialýzu sa odporúča úprava dávky krizotinibu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia pacientov s rakovinou

Pri dávkovacom režime 280 mg/m² dvakrát denne (približne 2-násobok odporúčanej dávky pre dospelých) je pozorovaná koncentrácia krizotinibu pred dávkou (C_{trough}) v rovnovážnom stave podobná bez ohľadu na kvartily telesnej hmotnosti. Pozorovaná priemerná C_{trough} v rovnovážnom stave u pediatrických pacientov pri 280 mg/m² dvakrát denne je 482 ng/ml, zatiaľ čo pozorovaná priemerná C_{trough} v rovnovážnom stave u dospelých pacientov s rakovinou pri 250 mg dvakrát denne bola v rôznych klinických skúšaniach v rozsahu od 263 do 316 ng/ml.

U pediatrických pacientov má telesná hmotnosť významný vplyv na farmakokinetiku krizotinibu, pričom nižšie expozície krizotinibu sa pozorovali u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou.

Vek

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy údajov od dospelých z klinických skúšaní 1001, 1005 a 1007 nemá vek žiadny vplyv na farmakokinetiku krizotinibu (pozri časti 4.2 a 5.1).

Telesná hmotnosť a pohlavie

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy údajov od dospelých z klinických skúšaní 1001, 1005 a 1007 neexistuje klinicky významný vplyv telesnej hmotnosti alebo pohlavia na farmakokinetiku krizotinibu.

Etnická príslušnosť

Na základe analýzy údajov populačnej farmakokinetiky z klinických skúšaní 1001, 1005 a 1007 bola predpokladaná plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie oproti času (AUC_{ss}) v rovnovážnom stave (95 % CI) o 23 % – 37 % vyššia u pacientov ázijského pôvodu (N = 523), ako u pacientov iného ako ázijského pôvodu (N = 691).

V klinických skúšaniach s pacientmi s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC (N = 1 669) boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie s absolútnou odchýlkou ≥ 10 % u ázijských pacientov (N = 753) v porovnaní s neázijskými pacientmi (N = 916): zvýšené hladiny transaminázy, znížená chuť do jedla, neutropénia a leukopénia. Neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie na lieky s absolútnou odchýlkou ≥ 15 %.

Starší pacienti

Sú k dispozícii len obmedzené údaje u tejto skupiny pacientov (pozri časti 4.2 a 5.1). Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických skúšaní 1001, 1005 a 1007 nemá vek žiadny vplyv na farmakokinetiku krizotinibu.

Elektrofyziológia srdca

Potenciál krizotinibu predlžovať QT interval sa hodnotil u pacientov buď s ALK-pozitívnym alebo s ROS1-pozitívnym NSCLC, ktorí dostávali krizotinib v dávke 250 mg dvakrát denne. Po podaní

jednotlivej dávky a v rovnovážnom stave bolo trikrát opakované EKG vyšetrenie s cieľom vyhodnotiť vplyv krizotinibu na QT intervaly. U tridsiatichštyroch z 1 619 pacientov (2,1 %) s aspoň 1 EKG vyšetrením po vstupe do klinického skúšania sa zistilo $QTcF \geq 500$ ms a u 79 z 1 585 pacientov (5,0 %) s východiskovým EKG vyšetrením a aspoň 1 EKG vyšetrením po vstupe do klinického skúšania sa zistilo predĺženie $QTcF \geq 60$ ms oproti vstupnej hodnote pri automatizovanom hodnotení EKG počítačom (pozri časť 4.4).

EKG podskúšania s použitím zaslepených manuálnych EKG meraní sa zúčastnilo 52 pacientov s ALK pozitívnym NSCLC, ktorým bol podávaný krizotinib v dávke 250 mg dvakrát denne. Jedenásť (21 %) pacientov malo predĺžený $QTcF$ oproti východiskovej hodnote od ≥ 30 do < 60 ms a jeden pacient (2 %) mal predĺžený $QTcF$ oproti východiskovej hodnote ≥ 60 ms. Žiaden pacient nemal maximálnu hodnotu $QTcF \geq 480$ ms. Analýza centrálnej tendencie ukázala, že všetky horné hranice 90 % CI pre priemernú zmenu LS oproti východiskovej hodnote $QTcF$ vo všetkých časových bodoch 1. dňa 2. cyklu boli < 20 ms. Farmakokinetická/farmakodynamická analýza naznačila vzťah medzi plazmatickou koncentráciou krizotinibu a QTc . Pokles frekvencie srdca navyše súvisel so zvyšujúcimi sa plazmatickými koncentraciami krizotinibu (pozri časť 4.4) s maximálnym priemerným znížením o 17,8 úderu za minútu (bpm) po 8 hodinách v 1. dni 2. cyklu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity pri opakovanom podávaní počas 3 mesiacov u potkanov a psov ukázali, že účinky na primárne cieľové orgány súviseli so systémami ako gastrointestinálny (vracanie, zmeny stolice, zápcha), hematopoetický (hypocelularita kostnej drene), kardiovaskulárny (blokáda zmiešaných iónových kanálov, znížená frekvencia srdca a znížený krvný tlak, zvýšený LVEDP – tlak v ľavej komore na konci diastoly, predĺžené QRS a PR intervaly a znížená kontraktilita myokardu) alebo reprodukčný systém (testikulárna pachyténna degenerácia spermatocytov, jednobunková nekróza ovariálnych folikulov). Hladiny bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL, No Observed Adverse Effect Levels) pre tieto nálezy boli buď subterapeutické alebo až na úrovni 1,3-násobku klinickej expozície u ľudí podľa AUC krivky. Medzi ďalšie nálezy patrili vplyv na pečňové funkcie (elevácia pečňových transamináz) a funkciu sieťnice a možnosť vzniku fosfolipidózy vo viacerých orgánoch bez korelujúcej toxicity.

Krizotinib nebol mutagénny v *in vitro* analýze bakteriálnej reverznej mutácie (Ames). Krizotinib bol aneugénny v *in vitro* mikronuleárnom teste na ovariálnych bunkách čínskych škrečkov a v *in vitro* teste chromozomálnych aberácií ľudských lymfocytov. Pri cytotoxických koncentráciách sa pozorovalo malé zvýšenie štrukturálnych chromozomálnych aberácií v ľudských lymfocytoch. Úrovně, pri ktorých sa nepozoroval žiadny účinok (No Observed Effect Levels, NOEL) pre aneugenicitu boli približne na úrovni 1,8 až 2,1-násobku klinickej expozície u ľudí podľa krivky AUC.

Nevykonalí sa žiadne klinické štúdie skúmajúce karcinogenitu krizotinibu.

Nerealizovali sa žiadne špecifické klinické štúdie na zvieratách pre hodnotenie vplyvu krizotinibu na fertilitu; krizotinib sa však považuje za potenciálne poškodzujúci reprodukčnú funkciu a fertilitu u ľudí na základe nálezov štúdií toxicity pri opakovanom podávaní potkanom. Nálezy pozorované v samčom reprodukčnom systéme zahŕňali testikulárnu pachyténnu degeneráciu spermatocytov u potkanov pri podávaní ≥ 50 mg/kg/deň počas 28 dní (približne 1,1 až 1,3-násobok klinickej expozície u ľudí podľa krivky AUC). Nálezy pozorované v samičom reprodukčnom systéme zahŕňali jednobunkovú nekrózu ovariálnych folikulov u potkanov pri podávaní 500 mg/kg/deň počas 3 dní.

Krizotinib nepreukázal teratogénny efekt u gravidných potkanov alebo králikov. Postimplantačný potrat bol častejší pri dávkach ≥ 50 mg/kg/deň (približne 0,4 až 0,5-násobok AUC pri odporúčanej dávke u ľudí) u potkanov a znížené telesné hmotnosti plodov boli považované za nežiaduce účinky u potkanov a králikov pri dávke 200 a 60 mg/kg/deň (približne 1,2 až 2,0-násobok klinickej expozície u ľudí podľa krivky AUC).

Znížená kostná tvorba u rastúcich dlhých kostí bola pozorovaná u nezrelých potkanov pri dávke 150 mg/kg/deň podávanej jedenkrát denne počas 28 dní (približne 3,3 až 3,9-násobok klinickej

expozície u ľudí podľa krivky AUC). U mladších neboli hodnotené iné potenciálne prejavy toxicity týkajúce sa pediatrických pacientov.

Výsledky *in vitro* štúdie fototoxicity preukázali, že krizotinib môže mať fototoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

koloidný oxid kremičitý bezvodý
mikrokryštalická celulóza
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
sodná soľ karboxymetylškrobu A
stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

Potlačový atrament

šlak (E904)
propylénglykol (E1520)
hydroxid draselný (E525)
čierny oxid železitý (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

Obsah granulátu

stearylalkohol
poloxamér
sacharóza
mastenec (E553b)
hypromelóza (E464)
makrogol (E1521)
glycerol-monostearát (E471)
triglyceridy so stredne dlhým reťazcom

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá (E133) alebo čierny oxid železitý (E172)

Potlačový atrament

šlak (E904)
propylénglykol (E1520)
hydroxid draselný (E525)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

4 roky

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

Uchovávajúte pri teplote do 25° C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom obsahujúce 60 tvrdých kapsúl.
PVC blistre s fóliou obsahujúce 10 tvrdých kapsúl.

Každá škatuľa/kartón obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

XALKORI granulát sa dodáva vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou a indukčným tesnením z hliníkovej fólie/polyetylénu, ktoré obsahujú 60 kapsúl na otváranie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku, napr. kapsuly z granulátu v kapsulách na otváranie, sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Prázdne kapsuly XALKORI granulátu v kapsulách na otváranie sa majú zlikvidovať domovým odpadom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie

EU/1/12/793/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. októbra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granulát v kapsulách na otváranie
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH, Marketing Authorisation Holder) odsúhlasí obsah a formát edukačného materiálu s kompetentnou (príslušnou) národnou autoritou. Záverečné znenie edukačného materiálu musí byť v súlade so schválenou informáciou o lieku.

MAH musí zabezpečiť, že v čase uvedenia lieku na trh ako aj potom, bude všetkým zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa predpokladá použitie alebo predpisovanie XALKORI, poskytnutý edukačný balík.

Edukačný balík má obsahovať nasledovné:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku a Písomnú informáciu pre používateľa
2. Informačná príručka pre pacienta (text odsúhlasený CHMP)
3. Karta pacienta (text odsúhlasený CHMP)

Informačná príručka pre pacienta má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Stručný úvod ku krizotinibu a účel nástrojov na minimalizáciu rizika.
- Informácie o tom, ako užívať krizotinib, vrátane informácií čo robiť, ak sa vynechá dávka.
- Opis závažných vedľajších účinkov súvisiacich s krizotinibom vrátane spôsobu, ako ich manažovať a upozornenie o nutnosti ihneď upovedomiť lekára, ak sa u pacienta vyvinú:
 - o Problémy s dýchaním súvisiace s pneumonitídou/ILD
 - o Točenie hlavy, mdloby, nepríjemný pocit na hrudi alebo nepravidelný tep spojený s bradykardiou, predĺženie QT intervalu a zlyhávanie srdca
 - o Odchýlky vo výsledkoch pečeňových krvných testov spojené s hepatotoxicitou
 - o Zmeny zraku vrátane usmernenia ako postupovať pri posudzovaní očných príznakov v pediatrickej populácii
 - o Žalúdočné poruchy spojené s gastrointestinálnou perforáciou
- Dôležitosť informovania lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika, ak pacient užíva akékoľvek iné lieky.
- Informácia, že krizotinib sa nesmie používať počas tehotenstva a že je potrebné počas liečby používať spoľahlivú antikoncepciu (okrem perorálnej antikoncepcie).

Karta pacienta musí obsahovať kľúčové elementy diskutované v Informačnej príručke pre pacienta. Účelom/použitím oddeliteľnej karty pre pacienta je, aby ju pacient ukázal zdravotníckym pracovníkom, ktorí nie sú súčasťou jeho zdravotníckeho tímu.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FLEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/793/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XALKORI 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/793/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XALKORI 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly
krizotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/793/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XALKORI 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/793/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XALKORI 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly
krizotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA FľaŠU

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 20 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 kapsúl na otváranie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Kapsuly neprehĺtajte.

<vlozte QR kód>

Pre viac informácií naskenujte QR kód.

URL: www.pfizer.com

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/793/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

XALKORI 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD, QR KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FLAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 20 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 kapsúl na otváranie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Kapsuly neprehĺtajte.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/12/793/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA FľaŠU****1. NÁZOV LIEKU**

XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 kapsúl na otváranie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Kapsuly neprehĺtajte.

<vlozte QR kód>

Pre viac informácií naskenujte QR kód.

URL: www.pfizer.com

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/12/793/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

XALKORI 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD, QR KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 kapsúl na otváranie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Kapsuly neprehĺtajte.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/12/793/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA FľaŠU****1. NÁZOV LIEKU**

XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 150 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 kapsúl na otváranie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Kapsuly neprehĺtajte.

<vlozte QR kód>

Pre viac informácií naskenujte QR kód.

URL: www.pfizer.com

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/12/793/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

XALKORI 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD, QR KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FLAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie
krizotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 150 mg krizotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 kapsúl na otváranie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Kapsuly neprehĺtajte.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/12/793/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly

XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly

krizotinib

Zámená „vy“ a „vás“ sa vzťahujú aj na dospelého pacienta aj na opatrovateľa detského pacienta.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je XALKORI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XALKORI
3. Ako užívať XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať XALKORI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je XALKORI a na čo sa používa

XALKORI je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo krizotinib, používané na liečbu dospelých pacientov s určitým typom karcinómu pľúc nazývaným nemalobunkový karcinóm pľúc, ktorý sa prejavuje špecifickou prestavbou alebo defektom buď na géne nazývanom kináza anaplastického lymfómu (ALK) alebo na géne nazývanom ROS1.

XALKORI vám môže byť predpísané na počiatočnú liečbu, ak máte ochorenie v pokročilom štádiu karcinómu pľúc.

XALKORI vám môže byť predpísané, ak máte ochorenie v pokročilom štádiu a predchádzajúca liečba ho nepomohla zastaviť.

XALKORI môže spomaliť alebo zastaviť rast karcinómu pľúc. Môže pomôcť zmenšiť nádory.

XALKORI sa používa na liečbu detí a dospievajúcich (vo veku ≥ 1 až < 18 rokov) s typom nádoru, ktorý sa nazýva anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL), alebo s typom nádoru, ktorý sa nazýva zápalový myofibroblastický tumor (IMT), v ktorých je prítomná špecifická prestavba alebo chyba v géne nazývanom kináza anaplastického lymfómu (ALK).

XALKORI sa môže predpísať deťom a dospievajúcim na liečbu ALCL, ak predchádzajúca liečba nepomohla zastaviť ochorenie.

XALKORI sa môže predpísať deťom a dospievajúcim na liečbu IMT, ak chirurgický zákrok nepomohol zastaviť ochorenie.

Tento liek sa vám má podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, ako XALKORI účinkuje alebo prečo vám bol liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XALKORI

Neužívajte XALKORI

- ak ste alergický na krizotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Čo XALKORI obsahuje“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať XALKORI, obráťte sa na svojho lekára.

- Ak máte stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene.
- Ak ste mali kedykoľvek v minulosti akékoľvek iné problémy s pľúcami. Niektoré pľúcne problémy sa môžu počas liečby XALKORI zhoršiť, pretože XALKORI môže počas liečby spôsobiť zápal pľúc. Príznaky môžu byť podobné tým, ktoré spôsobuje karcinóm pľúc. Informujte vášho lekára okamžite, ak sa u vás objavia nové alebo sa zhoršia existujúce príznaky vrátane problémov s dýchaním, dýchavičnosťou alebo kašľa s alebo bez hlienov alebo horúčky.
- Ak vám povedali, že máte abnormálny nález na srdci zachytený na elektrokardiograme (EKG) známy ako predĺžený QT interval.
- Ak máte spomalený srdcový rytmus.
- Ak ste kedykoľvek v minulosti mali problémy so žalúdkom alebo črevami, ako prederavenie (perforácia), alebo ak máte ochorenia spôsobujúce zápal vo vnútri brušnej dutiny (divertikulitída), alebo ak máte rakovinu, ktorá sa rozšírila do brušnej dutiny (metastáza).
- Ak máte zrakové poruchy (vidíte záblesky svetla, máte rozmazané videnie a dvojité videnie).
- Ak máte závažné ochorenie obličiek.
- Ak ste v súčasnosti liečený ktorýmkoľvek z liekov uvedených v časti „Iné lieky a XALKORI“.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov, povedzte to svojmu lekárovi.

Obráťte sa na svojho lekára ihneď po užití XALKORI:

- Ak máte závažné bolesti žalúdka alebo brucha, horúčku, triašku, ťažkosti pri dýchaní, zrýchlený tep, čiastočnú alebo úplnú stratu zraku (postihujúcu jedno oko alebo obe oči) alebo zmeny v spôsobe vyprázdňovania čriev.

Najviac dostupných informácií je k dispozícii od dospelých pacientov so špecifickým histologickým typom ALK-pozitívnych alebo ROS1-pozitívnych nemalobunkových karcinómov pľúc (adenokarcinómov). Pre iné histologické typy sú k dispozícii obmedzené informácie.

Deti a dospievajúci

Indikácia pre nemalobunový karcinóm pľúc nezahŕňa deti a dospievajúcich. Deti a dospievajúci musia XALKORI dostávať pod dohľadom dospelého osoby.

Iné lieky a XALKORI

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane rastlinných liečiv a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým nasledovné lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov pri užívaní XALKORI:

- klaritromycín, telitromycín, erytromycín, antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol používané na liečbu hubových a plesňových infekcií
- atazanavir, ritonavir, kobicistát používané na liečbu infekcií HIV/AIDS

Nasledovné lieky môžu znižovať účinnosť XALKORI:

- fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital, antiepileptiká používané na liečbu záchvatov alebo kŕčov
- rifabutín, rifampicín, používané na liečbu tuberkulózy
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný produkt používaný na liečbu depresie

XALKORI môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov súvisiacich s užívaním nasledovných liekov:

- alfentanyl a iné krátko účinkujúce opiáty ako je fentanyl (lieky proti bolesti používané pri chirurgických zákrokoch)
- chinidín, digoxín, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem, používané na liečbu srdcových problémov
- lieky na vysoký krvný tlak nazývané betablokátory ako napr. atenolol, propranolol, labetalol
- pimozid, používaný na liečbu duševných ochorení
- metformín, používaný na liečbu cukrovky
- prokaínamid, používaný na liečbu srdcovej arytmie
- cisaprid, používaný na liečbu žalúdočných problémov
- cyklosporín, sirolimus a takrolimus používané u pacientov po transplantácii
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín) používané na liečbu migrény
- dabigatran, antikoagulans používané na spomalenie tvorby zrazenín v krvi
- kolchicín, používaný na liečbu dny
- pravastatín, používaný na znižovanie hladín cholesterolu
- klonidín, guanfacín, používané na liečbu vysokého krvného tlaku
- meflochin, používaný na prevenciu malárie
- pilokarpín, používaný na liečbu zeleného zákalu (glaukómu) (závažné očné ochorenie)
- anticholinesterázy, používané k obnove funkcie svalov
- antipsychotiká, používané na liečbu duševných ochorení
- moxifloxacin, používaný na liečbu bakteriálnych infekcií
- metadón, používaný na liečbu bolesti a na liečbu závislosti na opiátoch
- bupropión, používaný na liečbu depresie a na odvyknutie od fajčenia
- efavirenz, raltegravir, používané na liečbu HIV infekcie
- irinotekan, chemoterapeutikum používané na liečbu rakoviny hrubého čreva a konečníka
- morfin, používaný na liečbu akútnej a nádorovej bolesti
- naloxón, používaný na liečbu závislosti od opioidov a pri odvykaní od nich

Počas liečby XALKORI sa vyhnite užívaniu týchto liekov.

Perorálna antikoncepcia

Perorálna antikoncepcia môže byť neúčinná, pokiaľ sa užíva počas liečby XALKORI.

XALKORI a jedlo a nápoje

Tento liek môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla, ale vyhnite sa pitiu grapefruitovej šťavy alebo jedeniu grapefruitov počas liečby XALKORI, pretože to môže zmeniť množstvo XALKORI vo vašom tele.

Ochrana pred slnkom

Vyhnite sa dlhému pobytu na slnku. XALKORI môže spôsobiť, že vaša koža bude citlivá na slnko (fotosenzitivita) a môžete sa ľahšie spáliť. Ak musíte byť počas liečby XALKORI na slnku, musíte nosiť ochranné oblečenie a/alebo používať krém na opaľovanie, ktorý pokryje vašu kožu a pomôže chrániť pred spálením.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Odporúča sa, aby sa ženy vyhýbali otehotneniu a muži splodeniu dieťaťa počas liečby XALKORI, pretože tento liek môže poškodiť dieťa. Ak existuje akákoľvek možnosť, že osoba užívajúca tento liek by mohla otehotnieť alebo by mohla splodiť dieťa, musí používať počas liečby a najmenej 90 dní po ukončení liečby vhodnú antikoncepciu, pretože perorálna antikoncepcia môže byť počas užívania XALKORI neúčinná.

Nedojte počas liečby XALKORI. XALKORI by mohol poškodiť dojčené dieťa.

Ak ste tehotná alebo dojte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Buďte obzvlášť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, pretože pacienti užívajúci XALKORI môžu mať poruchy videnia, závraty a únavu.

XALKORI obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg alebo 250 mg kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé kapsuly

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka pre dospelých s NSCLC je jedna 250 mg kapsula užívaná dvakrát denne (celkové množstvo 500 mg).
- Odporúčaná dávka pre deti a dospievajúcich s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT je 280 mg/m² perorálne (cez ústa) dvakrát denne. Odporúčanú dávku vypočíta lekár dieťaťa a bude závisieť od plochy povrchu tela (BSA) dieťaťa. Maximálna denná dávka u detí a dospievajúcich nesmie prekročiť 1 000 mg. XALKORI sa musí podávať pod dohľadom dospelého osoby.
- Užite odporúčanú dávku jedenkrát ráno a jedenkrát večer.
- Užívajte kapsuly v približne rovnakom čase každý deň.
- Kapsuly môžete užiť s jedlom alebo bez jedla, vždy sa vyhýbajte grapefruitom.
- Prehltnite kapsuly celé a nedrhte, nerozpúšťajte ani neotvárajte kapsuly.

Ak je to potrebné, váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť dávku užívanú perorálne (cez ústa). váš lekár sa môže rozhodnúť úplne ukončiť liečbu s XALKORI, ak nie ste schopný tolerovať XALKORI.

Ak užijete viac XALKORI, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľa kapsúl, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Môžete potrebovať lekársku starostlivosť.

Ak zabudnete užiť XALKORI

Čo robiť, ak zabudnete užiť kapsulu závisí od toho, ako je to dlho do užitia ďalšej dávky.

- Ak máte užiť vašu najbližšiu dávku **za 6 hodín alebo viac**, užite vynechanú kapsulu hneď ako si spomeniete. Potom užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase.
- Ak máte užiť vašu najbližšiu dávku **za menej ako 6 hodín**, neužívajte vynechanú kapsulu. Potom užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase.

Informujte vášho lekára o vynechanej dávke pri vašej najbližšej návšteve.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve kapsuly v tom istom čase), aby ste nahradili vynechané kapsuly.

Ak po užití dávky XALKORI budete vracať, neužívajte dávku navyše, jednoducho užite vašu ďalšiu dávku v pravidelnom čase.

Ak prestanete užívať XALKORI

Je dôležité, aby ste užíli XALKORI každý deň, pokým vám ho predpisuje lekár. Ak nemôžete užívať tento liek tak, ako vám ho predpísal váš lekár alebo máte pocit, že jeho užívanie už nie je potrebné, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Hoci sa nie všetky nežiaduce reakcie identifikované u dospelých s NSCLC pozorovali aj u detí a dospievajúcich s ALCL alebo IMT, musia sa pre nich brať do úvahy rovnaké vedľajšie účinky ako u dospelých pacientov s rakovinou pľúc.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Musíte okamžite kontaktovať svojho lekára, ak sa u vás prejavia ktorékoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov (pozrite tiež časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XALKORI“):

- **Zlyhávanie pečene**
Informujte vášho lekára ihneď, ak sa cítite viac unavený ako zvyčajne, vaša pokožka a bielka vašich očí zožltnú, stmavne alebo zhnedne vám moč (farba čaju), máte nevoľnosť, vracanie alebo zníženú chuť do jedla, pociťujete bolesti napravo od žalúdka, máte svrbenie alebo sa vám tvoria podliatiny ľahšie ako inokedy. Váš lekár vám môže spraviť krvné vyšetrenia, aby skontroloval pečeňové funkcie a ak sú výsledky abnormálne, môže sa rozhodnúť, že vám zníži dávku XALKORI alebo liečbu preruší.
- **Zápal pľúc**
Informujte vášho lekára ihneď, ak máte problémy s dýchaním, zvlášť ak sú spojené s kašľom alebo horúčkou.
- **Zníženie počtu bielych krviniek (vrátane neutrofilov)**
Informujte vášho lekára ihneď, ak máte horúčku alebo infekciu. Váš lekár vám môže spraviť krvné vyšetrenia a ak budú mať výsledky odchýlky, váš lekár vám môže znížiť dávku XALKORI.
- **Točenie hlavy, mdloba alebo ťažoba na hrudi**
Informujte vášho lekára ihneď, ak pociťujete tieto príznaky, ktoré môžu byť známkami zmien v elektrickej aktivite srdca (viditeľné na elektrokardiograme) alebo nezvyčajného rytmu srdca. Váš lekár vám môže urobiť elektrokardiogram, aby skontroloval, či nie sú prítomné nejaké problémy s vašim srdcom počas liečby XALKORI.
- **Čiastočná alebo úplná strata zraku postihujúca jedno oko alebo obe oči**
Ak sa u vás objavia akékoľvek nové problémy so zrakom, strata zraku alebo zmena zraku, ako napríklad problémy so zrakom postihujúce jedno oko alebo obe oči, ihneď o tom informujte vášho lekára. Váš lekár môže liečbu prerušiť alebo môže definitívne ukončiť liečbu XALKORI a poslať vás k očnému lekárovi.

Pre deti a dospievajúcich užívajúcich XALKORI na liečbu ALK-pozitívneho ALCL alebo ALK-pozitívneho IMT: Pred začiatkom užívania XALKORI a do 1 mesiaca od začiatku

užívania XALKORI vás lekár pošle k očnému lekárovi, aby skontroloval, či nemáte problémy so zrakom. Počas liečby XALKORI musíte podstupovať očné vyšetrenie každé 3 mesiace, a častejšie, ak sa objavia akékoľvek nové problémy so zrakom.

- **Závažné žalúdočné a črevné (gastrointestinálne) problémy u detí a dospievajúcich s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT**

XALKORI môže spôsobiť silnú hnačku, nevoľnosť alebo vracanie. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa počas liečby XALKORI objavia problémy s prehltaním, vracanie alebo hnačka. Váš lekár vám môže predpísať lieky potrebné na prevenciu alebo liečbu hnačky, nevoľnosti a vracania. Váš lekár vám môže odporúčať pitie väčšieho množstva tekutín alebo vám môže predpísať elektrolytové doplnky alebo iné druhy podpornej výživy, ak sa vyvinú závažné príznaky.

Ďalšie vedľajšie účinky XALKORI u dospelých s NSCLC môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Poruchy zraku (záblesky svetla, rozmazané videnie, citlivosť na svetlo, očné mušky alebo dvojité videnie, často začínajúce rýchlo po začiatku liečby XALKORI).
- Podráždený žalúdok vrátane vracania, hnačky, nevoľnosti.
- Opuch (nadmerné množstvo tekutiny v tkanivách tela spôsobujúce opuch rúk a chodidiel).
- Zápcha.
- Odchýlky v pečenej krvných testoch.
- Znížená chuť do jedla.
- Únava.
- Závrat.
- Neuropatia (pocit znecitlivenia alebo pichania v kĺboch alebo končatinách).
- Zmena vnímania chuti.
- Bolesť brucha.
- Zníženie počtu červených krviniek (anémia).
- Kožná vyrážka.
- Znížená frekvencia srdca.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Porucha trávenia.
- Zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (môžu naznačovať, že obličky nefungujú správne).
- Zvýšené hladiny enzýmu alkalického fosfatázy v krvi (ukazovateľ poruchy funkcie alebo poškodenia orgánu, najmä pečene, pankreasu, kostí, štítnej žľazy alebo žľáz).
- Hypofosfatémia (nízke hladiny fosfátu v krvi, ktoré môžu spôsobiť zmätenosť alebo svalovú slabosť).
- Uzavreté puzdrá naplnené tekutinou v obličkách (obličkové cysty).
- Mdloba.
- Zápal pažeráka (prehltacia trubica).
- Znížené hladiny testosterónu, mužského pohlavného hormónu.
- Zlyhávanie srdca.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čreva.
- Citlivosť na slnko (fotosenzitivita).
- Zvýšené hladiny krvných testov na kontrolu poškodenia svalov (vysoké hladiny kreatínfosfokinázy).

Ďalšie vedľajšie účinky XALKORI u detí a dospievajúcich s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Odchýlky v pečenej krvných testoch.

- Poruchy zraku (záblesky svetla, rozmazané videnie, citlivosť na svetlo, očné mušky alebo dvojité videnie, často začínajúce rýchlo po začiatku liečby XALKORI).
- Bolesť brucha.
- Zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (môžu naznačovať, že obličky nefungujú správne).
- Zníženie počtu červených krviniek (anémia).
- Nízky počet krvných doštičiek (môže zvyšovať riziko krvácania a tvorby modrín).
- Únava.
- Znížená chuť do jedla.
- Zápcha.
- Opuch (nadmerné množstvo tekutiny v tkanivách tela spôsobujúce opuch rúk a chodidiel).
- Zvýšené hladiny enzýmu alkalického fosfatázy v krvi (ukazovateľ poruchy funkcie alebo poškodenia orgánu, najmä pečene, pankreasu, kostí, štítnej žľazy alebo žlčníka).
- Neuropatia (pocit znecitlivenia alebo pichania v kĺboch alebo končatinách).
- Závrat.
- Porucha trávenia.
- Zmena vnímania chuti.
- Hypofosfatémia (nízke hladiny fosfátu v krvi, ktoré môžu spôsobiť zmätenosť alebo svalovú slabosť).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Kožná vyrážka.
- Zápal pažeráka (prehltacia trubica).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať XALKORI

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši alebo na fólii blistra alebo na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje znaky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo XALKORI obsahuje

- Liečivo v XALKORI je krizotinib.
XALKORI 200 mg tvrdé kapsuly: každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg krizotinibu
XALKORI 250 mg tvrdé kapsuly: každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg krizotinibu
- Ďalšie zložky sú (pozri aj časť 2 „XALKORI obsahuje sodík“):
Obsah kapsuly: koloidný oxid kremičitý bezvodý, mikrokryštalická celulóza, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ karboxymetylskrobu A, stearát horečnatý.
Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý (E172).

Potlačový atrament: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný (E525), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá XALKORI a obsah balenia

XALKORI 200 mg sa dodáva ako tvrdé želatínové kapsuly s ružovým viečkom a bielym telom kapsuly, potlačené čiernou farbou s nápisom „Pfizer“ na viečku, „CRZ 200“ na tele kapsuly.

XALKORI 250 mg sa dodáva ako tvrdé želatínové kapsuly s ružovým viečkom a telom kapsuly, potlačené čiernou farbou s nápisom „Pfizer“ na viečku, „CRZ 250“ na tele kapsuly.

Je dostupné v blistrových baleniach po 60 tvrdých kapsúl a v plastových fľašiach obsahujúcich 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie
XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie
XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie
krizotinib

Zámená „vy“ a „vás“ sa vzťahuje aj na pacienta aj na opatrovateľa detského pacienta.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je XALKORI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XALKORI
3. Ako podávať XALKORI granulát v kapsulách na otváranie
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať XALKORI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je XALKORI a na čo sa používa

XALKORI je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo krizotinib, používané na liečbu dospelých s určitým typom karcinómu pľúc nazývaným nemalobunkový karcinóm pľúc, ktorý sa prejavuje špecifickou prestavbou alebo defektom buď na géne nazývanom kináza anaplastického lymfómu (ALK), alebo na géne nazývanom ROS1.

XALKORI sa používa na liečbu detí a dospievajúcich (vo veku ≥ 1 až < 18 rokov) s typom nádoru, ktorý sa nazýva anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL) alebo s typom nádoru, ktorý sa nazýva zápalový myofibroblastický tumor (IMT), v ktorých je prítomná špecifická prestavba alebo chyba v géne nazývanom kináza anaplastického lymfómu (ALK).

XALKORI sa môže predpísať deťom a dospievajúcim na liečbu ALCL, ak predchádzajúca liečba nepomohla zastaviť ochorenie.

XALKORI sa môže predpísať deťom a dospievajúcim na liečbu IMT, ak chirurgický zákrok nepomohol zastaviť ochorenie.

Tento liek sa vám má podať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny. Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako XALKORI funguje alebo prečo vám bol predpísaný tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XALKORI

Neužívajte XALKORI

- ak ste alergický na krizotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Čo XALKORI obsahuje“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať XALKORI, obráťte sa na svojho lekára:

- Ak máte stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene.
- Ak ste mali kedykoľvek v minulosti akékoľvek iné problémy s pľúcami. Niektoré pľúcne problémy sa môžu počas liečby XALKORI zhoršiť, pretože XALKORI môže počas liečby spôsobiť zápal pľúc. Informujte svojho lekára okamžite, ak sa u vás objavia nové alebo sa zhoršia existujúce príznaky vrátane problémov s dýchaním, dýchavičnosťou alebo kašľa s alebo bez hlienov alebo horúčky.
- Ak vám povedali, že máte abnormálny nález na srdci zachytený na elektrokardiograme (EKG) známy ako predĺžený QT interval
- Ak máte spomalený srdcový tep.
- Ak ste kedykoľvek v minulosti mali problémy so žalúdkom alebo črevami, ako prederavenie (perforácia), alebo ak máte ochorenia spôsobujúce zápal vo vnútri brušnej dutiny (divertikulitída), alebo ak máte rakovinu, ktorá sa rozšírila do brušnej dutiny (metastáza).
- Ak máte zrakové poruchy (vidíte záblesky svetla, máte rozmazané videnie a dvojité videnie).
- Ak máte závažné ochorenie obličiek.
- Ak ste v súčasnosti liečení ktorýmkoľvek z liekov uvedených v časti „Iné lieky a XALKORI“.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov, povedzte to svojmu lekárovi.

Obráťte sa na svojho lekára ihneď po užití XALKORI:

- Ak máte závažné bolesti žalúdka alebo brucha, horúčku, triašku, ťažkosti pri dýchaní, zrýchlený tep, čiastočnú alebo úplnú stratu zraku (postihujúcu jedno oko alebo obe oči) alebo zmeny v spôsobe vyprázdňovania čriev.

Deti a dospelávajúci

Indikácia pre nemalobunový karcinóm pľúc nezahŕňa deti a dospelávajúcich. Tento liek nedávajte deťom s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT vo veku menej ako 1 rok. Deti a dospelávajúci musia XALKORI dostávať pod dohľadom dospelajúcej osoby.

Iné lieky a XALKORI

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane rastlinných liečiv a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým nasledovné lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov pri užívaní XALKORI:

- klaritromycín, telitromycín, erytromycín, antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol používané na liečbu hubových infekcií,
- atazanavir, ritonavir, kobicistát používané na liečbu infekcií HIV/AIDS.

Nasledovné lieky môžu znižovať účinnosť XALKORI:

- fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital, antiepileptiká používané na liečbu záchvatov alebo kŕčov,
- rifabutín, rifampicín, používané na liečbu tuberkulózy,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný produkt používaný na liečbu depresie.

XALKORI môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov súvisiacich s užívaním nasledovných liekov:

- alfentanyl a iné krátko účinkujúce opiáty, ako je fentanyl (lieky proti bolesti používané pri chirurgických zákrokoch),
- chinidín, digoxín, dizopyramid, amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem, používané na liečbu srdcových problémov,
- lieky na vysoký krvný tlak nazývané betablokátory, ako napr. atenolol, propranolol, labetalol,
- pimozid, používaný na liečbu duševných ochorení,
- metformín, používaný na liečbu cukrovky,
- prokaínamid, používaný na liečbu srdcovej arytmie,
- cisaprid, používaný na liečbu žalúdočných problémov,
- cyklosporín, sirolimus a takrolimus používané u pacientov po transplantácii,
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín) používané na liečbu migrény,
- dabigatran, antikoagulans používané na spomalenie tvorby zrazenín v krvi,
- kolchicín, používaný na liečbu dny,
- pravastatín, používaný na znižovanie hladín cholesterolu,
- klonidín, guanfacín, používané na liečbu vysokého krvného tlaku,
- meflochín, používaný na prevenciu malárie,
- pilokarpín, používaný na liečbu zeleného zákalu (glaukómu) (závažné očné ochorenie),
- anticholinesterázy, používané na obnovu funkcie svalov,
- antipsychotiká, používané na liečbu duševných ochorení,
- moxifloxacín, používaný na liečbu bakteriálnych infekcií,
- metadón, používaný na liečbu bolesti a na liečbu závislosti na opiátoch,
- bupropión, používaný na liečbu depresie a na odvyknutie od fajčenia,
- efavirenz, raltegravir, používané na liečbu HIV infekcie,
- irinotekan, chemoterapeutikum používané na liečbu rakoviny hrubého čreva a konečníka,
- morfin, používaný na liečbu akútnej a nádorovej bolesti,
- naloxón, používaný na liečbu závislosti od opioidov a pri odvykaní od nich.

Počas liečby XALKORI sa vyhnite užívaniu týchto liekov.

Perorálna antikoncepcia

Perorálna antikoncepcia môže byť neúčinná, pokiaľ sa užíva počas liečby XALKORI.

XALKORI a jedlo a nápoje

XALKORI môžete užívať buď po jedle, alebo nalačno. XALKORI granulát nesypte na jedlo. Vyhnite sa pitiu grapefruitovej šťavy alebo jedeniu grapefruitov počas liečby XALKORI, pretože to môže zmeniť množstvo XALKORI vo vašom tele.

Ochrana pred slnkom

Vyhnite sa dlhému pobytu na slnku. XALKORI môže spôsobiť, že vaša koža bude citlivá na slnko (fotosenzitivita) a môžete sa ľahšie spáliť. Ak musíte byť počas liečby XALKORI na slnku, musíte nosiť ochranné oblečenie a/alebo používať krém na opaľovanie, ktorý pokryje vašu kožu a pomôže chrániť pred spálením.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, môžete byť tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Odporúča sa, aby sa ženy vyhýbali otehotneniu a muži splodeniu dieťaťa počas liečby XALKORI, pretože tento liek môže poškodiť dieťa. Ak existuje akákoľvek možnosť, že osoba užívajúca tento liek by mohla otehotnieť alebo by mohla splodiť dieťa, musí používať počas liečby a najmenej 90 dní po ukončení liečby vhodnú antikoncepciu, pretože perorálna antikoncepcia môže byť počas užívania XALKORI neúčinná.

Nedočíte počas liečby XALKORI. XALKORI by mohol poškodiť dojčené dieťa.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Buďte obzvlášť opatrný pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, pretože pacienti užívajúci XALKORI môžu mať poruchy videnia, závraty a môžu byť unavení.

XALKORI obsahuje sacharózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako podávať XALKORI granulát v kapsulách na otváranie

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka pre deti a dospievajúcich s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT je 280 mg/m² perorálne (cez ústa) dvakrát denne. Odporúčanú dávku vypočíta lekár dieťaťa a bude závisieť od veľkosti vášho dieťaťa (plochy povrchu tela; BSA). Maximálna denná dávka u detí a dospievajúcich nesmie prekročiť 1 000 mg. XALKORI sa musí podávať pod dohľadom dospeléj osoby.
- Odporúčanú dávku podávajte jedenkrát ráno a jedenkrát večer.
- Granulát podávajte každý deň v približne rovnakom čase.
- Granulát sa má podávať do úst a nesmie sa drviť, žuvať ani vysýpať na jedlo.
- Obal kapsuly sa nesmie prehltnúť.

Spôsob podávania

Podrobné pokyny, ako podávať XALKORI granulát si prečítajte v časti 7 „Pokyny na použitie“, na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

- Držte kapsulu tak, aby bol nápis „Pfizer“ hore a poklepte po nej, aby ste zabezpečili, že celý obsah bude v dolnej polovici kapsuly.
- Jemne stlačte spodnú časť kapsuly.
- Odtočte vrchnú časť kapsuly.
- Vsypťte granulát priamo do úst dieťaťa ALEBO vysypťte granulát na lyžičku alebo do odmerky na lieky a vsypťte ich do úst dieťaťa.
- Poklepte po otvorenej kapsule, aby ste sa uistili, že bol podaný celý obsah.
- Ak sa nedá naraz podať celá dávka, potom ju podávajte po častiach, kým sa nepodať celá dávka.
- Hneď po podaní je potrebné napiť sa vody, čo pomôže zabezpečiť prehltnutie celého granulátu.
- Po prehltnutí granulátu sa môžu podať iné tekutiny alebo jedlo, okrem grepového džúsu a grepu.

Ak je to nutné, váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť dávku užívanú perorálne (cez ústa). váš lekár sa môže rozhodnúť úplne ukončiť liečbu so XALKORI, ak nie ste schopný tolerovať XALKORI.

Ak užijete viac XALKORI, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľa kapsúl, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Môžete potrebovať lekársku starostlivosť.

Ak zabudnete užiť XALKORI

Čo robiť, ak zabudnete užiť kapsulu, závisí od toho, ako je to dlho do užitia vašej ďalšej dávky.

- Ak máte užiť vašu najbližšiu dávku za **6 hodín alebo viac**, užite vynechanú kapsulu, hneď ako si spomeniete. Potom užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase.

- Ak máte užiť vašu najbližšiu dávku za **menej ako 6 hodín**, neužívajte vynechanú kapsulu. Potom užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase.

Informujte vášho lekára o vynechanej dávke pri vašej najbližšej návšteve.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú kapsulu.

Ak po užití dávky XALKORI budete vracať, neužívajte dávku navyše, jednoducho užite vašu ďalšiu dávku v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať XALKORI

Je dôležité, aby ste užíli XALKORI každý deň, pokým vám ho predpisuje lekár. Ak nemôžete užívať tento liek tak, ako vám ho predpísal váš lekár alebo máte pocit, že jeho užívanie už nie je potrebné, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Hoci sa nie všetky nežiaduce reakcie identifikované u dospelých s NSCLC pozorovali aj u detí a dospievajúcich s ALCL alebo IMT, musia sa pre nich brať do úvahy rovnaké vedľajšie účinky ako u dospelých pacientov s rakovinou pľúc.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Musíte okamžite kontaktovať svojho lekára, ak sa u vás prejavia ktorékoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov (pozrite tiež časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XALKORI“)

- **Zlyhávanie pečene**
Informujte vášho lekára ihneď, ak sa cítite viac unavený ako zvyčajne, vaša pokožka a bielka vašich očí zožltnú, stmavne alebo zhnedne vám moč (farba čaju), máte nevoľnosť, vracanie alebo zníženú chuť do jedla, pociťujete bolesti napravo od žalúdka, máte svrbenie alebo sa vám tvoria podliatiny ľahšie ako inokedy. Váš lekár vám môže spraviť krvné vyšetrenia, aby skontroloval pečeňové funkcie a ak sú výsledky abnormálne, môže sa rozhodnúť, že vám zníži dávku XALKORI alebo liečbu preruší.
- **Zápal pľúc**
Informujte vášho lekára ihneď, ak máte problémy s dýchaním, zvlášť ak sú spojené s kašľom alebo horúčkou.
- **Zníženie počtu bielych krviniek (vrátane neutrofilov)**
Informujte vášho lekára ihneď, ak máte horúčku alebo infekciu. Váš lekár vám môže spraviť krvné vyšetrenia a ak budú mať výsledky odchýlky, váš lekár vám môže znížiť dávku XALKORI.
- **Točenie hlavy, mdloba alebo ťažoba na hrudi**
Informujte vášho lekára ihneď, ak pociťujete tieto príznaky, ktoré môžu byť známkami zmien v elektrickej aktivite srdca (viditeľné na elektrokardiograme) alebo nezvyčajného rytmu srdca. Váš lekár vám môže urobiť elektrokardiogram, aby skontroloval, či nie sú prítomné nejaké problémy s vašim srdcom počas liečby XALKORI.

- **Čiastočná alebo úplná strata zraku postihujúca jedno oko alebo obe oči**

Ak sa u vás objavia akékoľvek nové problémy so zrakom, strata zraku alebo zmeny videnia, ako napríklad porucha videnia jedného alebo oboch očí, ihneď o tom informujte vášho lekára. Váš lekár môže liečbu prerušiť alebo môže definitívne ukončiť liečbu XALKORI a poslať vás k očnému lekárovi.

Pre deti a dospelých užívajúcich XALKORI na liečbu ALK-pozitívneho ALCL alebo ALK-pozitívneho IMT: Pred začiatkom užívania XALKORI a do 1 mesiaca od začiatku užívania XALKORI vás lekár pošle k očnému lekárovi, aby skontroloval, či nemáte problémy so zrakom. Počas liečby XALKORI musíte podstupovať očné vyšetrenie každé 3 mesiace, a častejšie, ak sa objavia akékoľvek nové problémy so zrakom.

- **Závažné žalúdočné a črevné (gastrointestinálne) problémy u detí a dospelých užívajúcich s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT**

XALKORI môže spôsobiť silnú hnačku, nevoľnosť alebo vracanie. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa počas liečby so XALKORI objavia problémy s prehĺtaním, vracanie alebo hnačka. Váš lekár vám môže dať lieky potrebné na prevenciu alebo liečbu hnačky, nevoľnosti a vracania. Váš lekár vám môže odporúčať pitie väčšieho množstva tekutín alebo vám môže predpísať elektrolytové doplnky alebo iný druh podpornej výživy, ak sa vyvinú závažné príznaky.

Ďalšie vedľajšie účinky XALKORI u dospelých s NSCLC môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Poruchy zraku (záblesky svetla, rozmazané videnie, citlivosť na svetlo, očné mušky alebo dvojité videnie, často začínajúce rýchlo po začiatku liečby XALKORI).
- Podráždený žalúdok vrátane vracania, hnačky, nevoľnosti.
- Opuch (nadmerné množstvo tekutiny v tkanivách tela spôsobujúce opuch rúk a chodidiel).
- Zápcha.
- Odchýlky v pečňových krvných testoch.
- Znížená chuť do jedla.
- Únava.
- Závrat.
- Neuropatia (pocit znecitlivenia alebo pichania v kĺboch alebo končatinách).
- Zmena vnímania chutí.
- Bolesť brucha.
- Zníženie počtu červených krviniek (anémia).
- Kožná vyrážka.
- Znížená frekvencia srdca.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Porucha trávenia.
- Zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (môžu naznačovať, že obličky nefungujú správne).
- Zvýšené hladiny enzýmu alkalického fosfatázy v krvi (ukazovateľ poškodennej funkcie alebo poranenia orgánu, najmä pečene, pankreasu, kostí, štítnej žľazy alebo žlčníka).
- Hypofosfatémia (nízke hladiny fosfátu v krvi, ktoré môžu spôsobiť zmätenosť alebo svalovú slabosť).
- Uzavreté puzdrá naplnené tekutinou v obličkách (obličkové cysty).
- Mdloba.
- Zápal pažeráka (časť tráviacej trubice).
- Znížené hladiny testosterónu, mužského pohlavného hormónu.
- Zlyhávanie srdca.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čreva.
- Citlivosť na slnko (fotosenzitivita).
- Zvýšené hladiny krvných testov na kontrolu poškodenia svalov (vysoké hladiny kreatínfosfokinázy).

Ďalšie vedľajšie účinky XALKORI pozorované u detí a dospievajúcich s ALK-pozitívnym ALCL alebo ALK-pozitívnym IMT môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Odchýlky v pečňových krvných testoch.
- Poruchy zraku (záblesky svetla, rozmazané videnie, citlivosť na svetlo, očné mušky alebo dvojité videnie, často začínajúce rýchlo po začiatku liečby XALKORI).
- Bolesť brucha.
- Zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (môžu naznačovať, že obličky nefungujú správne).
- Zníženie počtu červených krviniek (anémia).
- Nízky počet krvných doštičiek (môže zvyšovať riziko krvácania a tvorby modrín).
- Únava.
- Znížená chuť do jedla.
- Zápcha.
- Opuch (nadmerné množstvo tekutiny v tkanivách tela spôsobujúce opuch rúk a chodidiel).
- Zvýšené hladiny enzýmu alkalického fosfatázy v krvi (ukazovateľ poškodenej funkcie alebo poranenia orgánu, najmä pečene, pankreasu, kostí, štítnej žľazy alebo žľzníka).
- Neuropatia (pocit znecitlivenia alebo pichania v kĺboch alebo končatinách).
- Závrat.
- Porucha trávenia.
- Zmena vnímania chutí.
- Hypofosfatémia (nízke hladiny fosfátu v krvi, ktoré môžu spôsobiť zmätenosť alebo svalovú slabosť).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Kožná vyrážka.
- Zápal pažeráka (prehltacia trubica).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať XALKORI

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajúte pri teplote do 25° C.
- Nepoužite balenie, ktoré je poškodené alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Prázdne kapsuly XALKORI granulátu v kapsulách zahodte do domového odpadu. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo XALKORI obsahuje

- Liečivo v XALKORI je krizotinib.
XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie: každá kapsula obsahuje 20 mg krizotinibu
XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie : každá kapsula obsahuje 50 mg krizotinibu
XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie : každá kapsula obsahuje 150 mg krizotinibu
- Ďalšie zložky sú (pozri aj časť 2 „XALKORI obsahuje sacharózu“):
Obsah granulátu: stearylalkohol, poloxamér, sacharóza, mastenec (E553b), hypromelóza (E464), makrogol (E1521), glycerol-monostearát (E471), triglyceridy so stredne dlhým reťazcom.
Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), brilantná modrá (E133) a čierny oxid železitý (E172).
Potlačový atrament: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný (E525), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá XALKORI a obsah balenia

XALKORI granulát je biely až sivobiely v kapsulách na otváranie.

XALKORI 20 mg granulát v kapsulách na otváranie pozostáva zo svetlomodrého viečka, na ktorom je čiernou farbou vytlačený nápis „Pfizer“ a bieleho tela, na ktorom je čiernou farbou vytlačené „CRZ 20“.

XALKORI 50 mg granulát v kapsulách na otváranie pozostáva zo sivého viečka, na ktorom je čiernou farbou vytlačený nápis „Pfizer“ a svetlosivého tela, na ktorom je čiernou farbou vytlačené „CRZ 50“.

XALKORI 150 mg granulát v kapsulách na otváranie pozostáva zo svetlomodrého viečka, na ktorom je čiernou farbou vytlačený nápis „Pfizer“ a svetlomodrého tela, na ktorom je čiernou farbou vytlačené „CRZ 150“.

Je dostupný v plastových fľaškách obsahujúcich 60 kapsúl na otváranie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Podrobné informácie o tomto lieku a informácie v rôznych jazykoch sú dostupné prostredníctvom naskenovania QR kódu, ktorý je na vonkajšej škatuli, mobilným zariadením.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

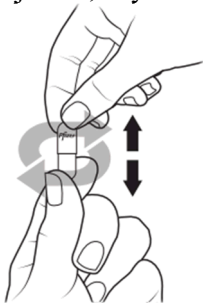
7. Pokyny na použitie

Pred použitím XALKORI granulátu v kapsulách na otváranie si prečítajte celú časť 7.

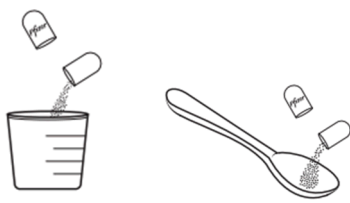
Pomôcky potrebné na podanie XALKORI granulátu:

- XALKORI granulát nachádzajúci sa v kapsule (kapsulách) podľa predpisu vášho lekára.
- Voliteľne lyžička alebo odmerka na lieky, ktorú si zabezpečí používateľ.

Príprava XALKORI granulátu (1. krok až 3. krok):

1. krok	Vyberte taký počet kapsúl, ktorý je potrebný na predpísanú dávku XALKORI granulátu, z fľaše alebo z fliaš.
2. krok	• Držte kapsulu tak, aby bol nápis „Pfizer“ hore. • Poklepte po kapsule, aby ste zabezpečili, že celý obsah bude v dolnej polovici. Jemne stlačte spodnú časť kapsuly, aby ste uvoľnili viečko kapsuly. 
3. krok	Opatrne držte a otáčajte hornú časť a dolnú časť obalu kapsuly v opačných smeroch a odťahujte ich, aby sa kapsula otvorila. 

Podávanie XALKORI granulátu (4. krok): Na podanie perorálneho granulátu svojmu dieťaťu máte **2 možnosti**.

4. krok	1. možnosť (Vsypanie priamo do úst dieťaťa)	• Vsypte všetok granulát z 1 kapsuly priamo do úst dieťaťa. • Jemne poklepte po kapsule prstom, pretože je potrebné, aby sa podal celý obsah. • Hneď po podaní XALKORI granulátu podajte dostatočné množstvo vody, aby sa zabezpečilo prehltnutie celej dávky. • Ak je potrebné podať viac ako 1 kapsulu na predpísanú dávku, opakujte tento postup na podanie perorálneho granulátu z každej kapsuly, aj s podaním vody po každej prehltnutej dávke. 
	2. možnosť (Vsypanie do dávkovacej pomôcky)	• Vysypte granulát, ktorý tvorí predpísanú dávku, z kapsuly (kapsúl) do suchej dávkovacej pomôcky. • Vsypte granulát z dávkovacej pomôcky do úst dieťaťa. • Hneď po podaní XALKORI granulátu podajte dostatočné množstvo vody, aby sa zabezpečilo prehltnutie celého granulátu. • Ak dieťa nie je schopné prehltnúť predpísanú dávku naraz, potom podávajte perorálne granulát po častiach, ktoré sú vhodné pre vaše dieťa, a po každej časti podajte vodu, kým nepožije celú predpísanú dávku. 

Po ukončení 4. kroku sa môžu podať iné tekutiny alebo jedlo, okrem grepového džúsu alebo grepu.

Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ak si nie ste istý, ako pripraviť alebo podať predpísanú dávku XALKORI granulátu svojmu dieťaťu.