

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

XALKORI 200 mg trde kapsule

XALKORI 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

XALKORI 200 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg krizotiniba.

XALKORI 250 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg krizotiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

XALKORI 200 mg trde kapsule

Neprozorna trda kapsula bele in rožnate barve; na pokrovčku je natisnjena oznaka "Pfizer", na telesu kapsule pa oznaka "CRZ 200".

XALKORI 250 mg trde kapsule

Neprozorna trda kapsula rožnate barve; na pokrovčku je natisnjena oznaka "Pfizer", na telesu kapsule pa oznaka "CRZ 250".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo XALKORI kot monoterapija je indicirano za:

- prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven;
- zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim, napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven;
- zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ROS1 pozitiven;
- zdravljenje pediatričnih bolnikov (starost od ≥ 6 do < 18 let) z recidivnim ali refraktarnim sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom (ALCL – Anaplastic Large Cell Lymphoma), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven;
- zdravljenje pediatričnih bolnikov (starost od ≥ 6 do < 18 let) z recidivnim ali refraktarnim vnetnim miofibroblastnim tumorjem (IMT – Inflammatory Myofibroblastic Tumour), ki je neresektabilen, in ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom XALKORI mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Preverjanje prisotnosti ALK in ROS1

Pri izbiri bolnikov za zdravljenje z zdravilom XALKORI je treba opraviti točno in validirano preverjanje prisotnosti ALK ali ROS1 (glejte poglavje 5.1 za podatke o preverjanjih, ki so jih uporabljali v kliničnih študijah).

Status ALK-pozitivnega NSCLC, ROS1-pozitivnega NSCLC, ALK-pozitivnega ALCL ali ALK-pozitivnega IMT je treba določiti pred začetkom zdravljenja s krizotinibom. Oceno morajo izvajati laboratoriji, ki izkazujejo strokovno usposobljenost glede uporabe specifične tehnologije (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odrasli bolniki z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC

Priporočeni odmerek krizotiniba je 250 mg dvakrat na dan (500 mg na dan), bolniki pa morajo zdravilo jemati brez prekinitev.

Pediatrični bolniki z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT

Priporočeni odmerek krizotiniba za pediatrične bolnike z ALCL ali IMT je 280 mg/m² peroralno dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Priporočeno začetno odmerjanje krizotiniba pri pediatričnih bolnikih glede na telesno površino (BSA – Body Surface Area) je navedeno v preglednici 1. Po potrebi lahko želeni odmerek dosežete s kombinacijo kapsul krizotiniba različnih jakosti. Pediatrične bolnike je treba pred predpisovanjem krizotiniba oceniti glede njihove sposobnosti, da pogoltnejo cele kapsule. Pediatričnim bolnikom je treba krizotinib dajati pod nadzorom odrasle osebe.

V preglednici 1 je navedeno odmerjanje krizotiniba pri pediatričnih bolnikih za bolnike, ki so sposobni pogoltniti cele kapsule.

Preglednica 1. Pediatrični bolniki: začetni odmerek krizotiniba

Telesna površina (BSA)*	Odmerek (dvakrat na dan)	Skupni dnevni odmerek
0,60–0,80 m ²	200 mg (1 × 200 mg kapsula)	400 mg
0,81–1,16 m ²	250 mg (1 × 250 mg kapsula)	500 mg
1,17–1,51 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
≥ 1,70 m ²	500 mg (2 × 250 mg kapsula)	1.000 mg

* Priporočeno odmerjanje za bolnike z BSA manj kot 0,60 m² ni določeno.

Prilagajanja odmerkov

Glede na to, kako varna je uporaba zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utegne biti potrebna prekinitev jemanja zdravila in/ali zmanjšanje odmerka.

Odrasli bolniki z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC

Pri 1.722 odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC, zdravljenih s krizotinibom v kliničnih študijah, so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 3 %), povezani s prekinitvijo odmerjanja nevtropenija, povečane vrednosti transaminaz, bruhanje in navzea. Najpogostejša neželena učinka (≥ 3 %), povezana z zmanjšanjem odmerka, sta bila povečana vrednost transaminaz in

nevtropenija. Če je potrebno zmanjšanje odmerka pri bolnikih, ki se zdravijo s krizotinibom 250 mg peroralno dvakrat na dan, je treba odmerek krizotiniba zmanjšati, kot je navedeno spodaj.

- Prvo zmanjšanje odmerka: zdravilo XALKORI 200 mg peroralno dvakrat na dan.
- Drugo zmanjšanje odmerka: zdravilo XALKORI 250 mg peroralno enkrat na dan.
- Če bolnik ne prenaša zdravila XALKORI v odmerku 250 mg peroralno enkrat na dan, trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.

Smernice za zmanjševanje odmerkov zaradi hematološke in nehematološke toksičnosti so navedene v preglednicah 2 in 3. Pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom krizotiniba, manjšim od 250 mg dvakrat na dan, je treba upoštevati ustrezne smernice za zmanjševanje odmerkov, navedene v preglednicah 2 in 3.

Preglednica 2. Odrasli bolniki: prilagajanje odmerkov zdravila XALKORI – hematološka toksičnost^{a, b}

Stopnja CTCAE^c	Zdravljenje z zdravilom XALKORI
stopnja 3	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato z zdravljenjem nadaljujte ob enakem načinu odmerjanja.
stopnja 4	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom ^{d, e} .

- a) z izjemo limfopenije (razen če je povezana s kliničnimi dogodki, npr. oportunističnimi okužbami)
- b) za bolnike, pri katerih se razvijeta nevtropenija in levkopenija, glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8
- c) merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- d) V primeru ponovitve bolezni zdravljenje prekinite, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato z zdravljenjem nadaljujte z odmerkom 250 mg enkrat na dan. Če pride do še ene ponovitve bolezni stopnje 4, zdravljenje z zdravilom XALKORI trajno prekinite.
- e) Pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 250 mg enkrat na dan, ali tistih, pri katerih so odmereki zmanjšali na 250 mg enkrat na dan, zdravljenje med pregledom prekinite.

Preglednica 3. Odrasli bolniki: prilagajanje odmerkov zdravila XALKORI – nehematološka toksičnost

Stopnja CTCAE^a	Zdravljenje z zdravilom XALKORI
povečanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) stopnje 3 ali 4, ob vrednosti skupnega bilirubina stopnje ≤ 1	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 ali na izhodiščno vrednost, nato z zdravljenjem nadaljujte z odmerkom 250 mg enkrat na dan in ga povečajte do odmerka 200 mg dvakrat na dan, če ga bolnik klinično prenaša ^{b, c} .
povečanje vrednosti ALT ali AST stopnje 2, 3 ali 4 ob sočasnem povečanju vrednosti skupnega bilirubina stopnje 2, 3 ali 4 (v odsotnosti holestaze ali hemolize)	Zdravljenje je treba trajno prekiniti.
intersticijska bolezen pljuč (ILD - Interstitial Lung Disease)/pnevmonitis katerekoli stopnje	Prekinite zdravljenje, če obstaja sum na ILD/pnevmonitis, in ga trajno prekinite, če se potrdi diagnoza ILD/pnevmonitisa, povezanega z zdravljenjem ^d .
podaljšanje intervala QTc stopnje 3	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 , preverite in po potrebi popravite ravni elektrolitov, nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom ^{b, c} .
podaljšanje intervala QTc stopnje 4	Zdravljenje je treba trajno prekiniti.
bradikardija stopnje 2, 3 ^{d, e} simptomatska, lahko huda in medicinsko pomembna; indicirana zdravstvena intervencija	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 ali na srčni utrip 60 ali več. Ocenite sočasna zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo, in antihipertenzive.

Stopnja CTCAE ^a	Zdravljenje z zdravilom XALKORI
	<p>Če ugotovite vpliv sočasnega zdravila in se njegova uporaba prekine ali odmerek prilagodi, po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 ali na srčni utrip 60 ali več nadaljujte s prejšnjim odmerkom.</p> <p>Če ne ugotovite vpliva sočasnega zdravila ali se njegova uporaba ne prekine oziroma se odmerka ne prilagodi, po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 ali na srčni utrip 60 ali več nadaljujte z zmanjšanim odmerkom^c.</p>
bradikardija stopnje 4 ^{d,e,f} življenjsko nevarne posledice; indicirana nujna intervencija	<p>Če ne ugotovite vpliva sočasnega zdravila, zdravljenje trajno prekinite.</p> <p>Če ugotovite vpliv sočasnega zdravila in se njegova uporaba prekine ali odmerek prilagodi, po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 ali na srčni utrip 60 ali več nadaljujte z odmerkom 250 mg enkrat na dan^c in bolnika pogosto spremljajte.</p>
bolezni oči stopnje 4 (izguba vida)	Če pri pregledu ugotovite hudo izgubo vida, zdravljenje prekinite.

- merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- Če pride do še ene ponovitve bolezni stopnje ≥ 3 , morate zdravljenje z zdravilom XALKORI trajno prekiniti. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 250 mg enkrat na dan, ali tistih, pri katerih so odmerek zmanjšali na 250 mg enkrat na dan, zdravljenje med pregledom prekinite.
- Glejte poglavji 4.4 in 4.8.
- srčni utrip je manjši od 60 utripov na minuto
- Pri ponovitvi zdravljenje trajno prekinite.

Pediatrični bolniki z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT

Če je potrebno zmanjšanje odmerka pri bolnikih, ki se zdravijo s priporočenim začetnim odmerkom, je treba odmerek zdravila XALKORI zmanjšati, kot je prikazano v preglednici 4.

Preglednica 4. Pediatrični bolniki: priporočena zmanjšanja odmerka zdravila XALKORI

Telesna površina (BSA)	Prvo zmanjšanje odmerka		Drugo zmanjšanje odmerka	
	Odmerek	Skupni dnevni odmerek	Odmerek	Skupni dnevni odmerek
0,60–0,80 m ²	250 mg enkrat na dan	250 mg	Trajno prekinite zdravljenje.	
0,81–1,16 m ²	200 mg dvakrat na dan	400 mg	250 mg enkrat na dan*	250 mg
1,17–1,51 m ²	250 mg dvakrat na dan	500 mg	200 mg dvakrat na dan*	400 mg
$\geq 1,52$ m ²	400 mg dvakrat na dan	800 mg	250 mg dvakrat na dan*	500 mg

* Trajno prekinite zdravljenje pri bolnikih, ki krizotiniba po 2 zmanjšanjih odmerka še vedno ne prenašajo.

Priporočene prilagoditve odmerka pri hematoloških in nehematoloških neželenih učinkih pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT so navedene v preglednicah 5 in 6.

Preglednica 5. Pediatrični bolniki: prilagajanje odmerka zdravila XALKORI pri hematoloških neželenih učinkih

Stopnja CTCAE ^a	Odmerjanje zdravila XALKORI
Absolutno število nevtrofilcev (ANC)	
zmanjšanje števila nevtrofilcev stopnje 4	Ob prvem pojavu: prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom. Ob drugem pojavu: Trajno prekinite zdravljenje pri ponovitvi z zapletom zaradi febrilne nevtropenije ali okužbe. Pri nevtropeniji stopnje 4 brez zapletov trajno prekinite zdravljenje ali prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom. ^b
Število trombocitov	
zmanjšanje števila trombocitov stopnje 3 (s sočasno krvavitvijo)	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato pa z zdravljenjem nadaljujte z enakim odmerkom.
zmanjšanje števila trombocitov stopnje 4	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom. Pri ponovitvi zdravljenje trajno prekinite.
Anemija	
stopnja 3	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato pa z zdravljenjem nadaljujte z enakim odmerkom.
stopnja 4	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom. Pri ponovitvi zdravljenje trajno prekinite.

a. Stopnja po merilih NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.0.

b. Trajno prekinite zdravljenje pri bolnikih, ki zdravila XALKORI po 2 zmanjšanjih odmerka še vedno ne prenašajo, razen če je v preglednici 4 navedeno drugače.

Priporočljivo je spremljanje popolne krvne slike, vključno z diferencialno krvno sliko, in sicer tedensko prvi mesec zdravljenja in nato vsaj enkrat na mesec, pri čemer mora biti spremljanje pogostejše, če se pojavijo abnormalnosti stopnje 3 ali 4, povišana telesna temperatura ali okužba.

Preglednica 6. Pediatrični bolniki: prilagajanje odmerka zdravila XALKORI pri nehematoloških neželenih učinkih

Stopnja CTCAE ^a	Odmerjanje zdravila XALKORI
povečanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) stopnje 3 ali 4 ob vrednosti skupnega bilirubina stopnje ≤ 1	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 , nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.
povečanje vrednosti ALT ali AST stopnje 2, 3 ali 4 ob sočasnem povečanju vrednosti skupnega bilirubina stopnje 2, 3 ali 4 (v odsotnosti holestaze ali hemolize)	Trajno prekinite zdravljenje.
z zdravilom povezana intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis katerekoli stopnje	Trajno prekinite zdravljenje.
podaljšanje intervala QTc stopnje 3	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na izhodiščno vrednost ali trajanje intervala QTc manj kot 481 ms, nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.
podaljšanje intervala QTc stopnje 4	Trajno prekinite zdravljenje.

Stopnja CTCAE^a	Odmerjanje zdravila XALKORI
bradikardija stopnje 2, 3 ^b simptomatska, lahko huda in medicinsko pomembna; indicirana zdravstvena intervencija	Prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na srčni utrip v mirovanju skladno z bolnikovo starostjo (na podlagi 2,5. percentila po starostno specifičnih normativih), kot sledi: <ul style="list-style-type: none"> • od 1 do < 2 leti: 91 utripov na minuto ali več • od 2 do 3 let: 82 utripov na minuto ali več • od 4 do 5 let: 72 utripov na minuto ali več • od 6 do 8 let: 64 utripov na minuto ali več • > 8 let: 60 utripov na minuto ali več
bradikardija stopnje 4 ^{b,c} življenjsko nevarne posledice; indicirana nujna intervencija	Če ne ugotovite vpliva sočasnega zdravila, zdravljenje trajno prekinite. Če ugotovite vpliv sočasnega zdravila in se njegova uporaba prekine ali odmerek prilagodi, po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 ali na srčni utrip po merilih, navedenih za obvladovanje simptomatske ali hude, medicinsko pomembne bradikardije, nadaljujte z drugič zmanjšanim odmerkom, ki je naveden v preglednici 4 ^c , s pogostim spremljanjem.
navzea stopnje 3 neustrezen peroralni vnos več kot 3 dni; potrebna zdravstvena intervencija	Stopnja 3 (kljub maksimalnemu zdravljenju): prekinite zdravljenje, dokler simptomi ne izzvenijo, nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom. ^d
bruhanje stopnje 3, 4 več kot 6 epizod v 24 urah več kot 3 dni; potrebna zdravstvena intervencija, tj. hranjenje po cevki ali hospitalizacija; življenjsko nevarne posledice, indicirana nujna intervencija	Stopnja 3 ali 4 (kljub maksimalnemu zdravljenju): prekinite zdravljenje, dokler simptomi ne izzvenijo, nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom. ^d
diareja stopnje 3, 4 povečanje odvajanja blata za 7 ali več odvajanj na dan v primerjavi z izhodiščem, inkontinenca, indicirana hospitalizacija; življenjsko nevarne posledice, indicirana nujna intervencija	Stopnja 3 ali 4 (kljub maksimalnemu zdravljenju): prekinite zdravljenje, dokler simptomi ne izzvenijo, nato pa z zdravljenjem nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom. ^d
bolezni oči stopnje 1 (blagi simptomi), 2 (zmerni simptomi, ki vplivajo na zmožnost izvajanja letom primernih vsakodnevnih dejavnosti)	Stopnja 1 ali 2: spremljajte simptome in o vseh simptomih poročajte specialistu za oči. Pri motnjah vida stopnje 2 razmislite o zmanjšanju odmerka.
bolezni oči stopnje 3, 4 (izguba vida, izrazito poslabšanje vida)	Stopnja 3 ali 4: prekinite zdravljenje, dokler ne opravite pregleda za ugotovitev hude izgube vida. Trajno prekinite zdravljenje, če pri pregledu niste ugotovili nobenega drugega vzroka.

a. Stopnja po merilih NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.0.

b. Srčni utrip v mirovanju, nižji od 2,5. percentila po starostno specifičnih normativih.

c. Pri ponovitvi zdravljenje trajno prekinite.

d. Trajno prekinite zdravljenje pri bolnikih, ki krizotiniba po 2 zmanjšanjih odmerka še vedno ne prenašajo, razen če je v preglednici 4 navedeno drugače.

Okvara jeter

Krizotinib se obsežno presnavlja v jetrih. Pri zdravljenju s krizotinibom je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost (glejte preglednici 3 in 6 ter poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Prilaganja pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC

Na podlagi klasifikacije Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI - National Cancer Institute) pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje začetnega odmerka krizotiniba ni priporočeno (vrednost AST > zgornja meja normalnih vrednosti (ZMN) in vrednost skupnega bilirubina \leq ZMN ali katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > ZMN, vendar \leq 1,5-kratnik ZMN). Priporočeni začetni odmerek krizotiniba za bolnike z zmerno okvaro jeter (katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > 1,5-kratnik ZMN ter \leq 3-kratnik ZMN) je 200 mg dvakrat na dan. Priporočeni začetni odmerek krizotiniba za bolnike s hudo okvaro jeter (katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > 3-kratnik ZMN) je 250 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanja odmerka krizotiniba na podlagi klasifikacije Child-Pugh niso preučevali.

Prilagajanja pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT
Prilagajanja pri pediatričnih bolnikih temeljijo na klinični študiji, opravljeni pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.2). Prilagajanje začetnega odmerka krizotiniba ni priporočljivo pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost AST > ZMN in vrednost skupnega bilirubina \leq ZMN ali katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > ZMN, vendar \leq 1,5-kratnik ZMN). Priporočeni začetni odmerek krizotiniba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > 1,5-kratnik ZMN ter \leq 3-kratnik ZMN) je velikost odmerka po prvem zmanjšanju odmerka glede na BSA, kot je prikazano v preglednici 4. Priporočeni začetni odmerek krizotiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > 3-kratnik ZMN) je velikost odmerka po drugem zmanjšanju odmerka glede na BSA, kot je prikazano v preglednici 4.

Okvara ledvic

Prilagajanja pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC
Pri bolnikih z blago ($60 \leq$ očistek kreatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) ali zmerno ($30 \leq CL_{cr}$ < 60 mL/min) okvaro ledvic prilagajanje začetnega odmerka ni priporočeno, ker populacijska farmakokinetična analiza pri teh bolnikih ni pokazala klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti krizotinibu v stanju dinamičnega ravnovesja. Koncentracije krizotiniba v plazmi so pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CL_{cr} < 30 mL/min) lahko povečane. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ki ne potrebujejo peritonealne dialize ali hemodialize) je treba začetni odmerek krizotiniba prilagoditi na 250 mg peroralno enkrat na dan. Odmerek se lahko po vsaj 4 tednih zdravljenja poveča na 200 mg dvakrat na dan, glede na to, kako varna je uporaba zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Prilagajanja pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT
Prilagajanja pri pediatričnih bolnikih temeljijo na podatkih pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.2). Prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago ($60 \leq$ očistek kreatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) ali zmerno ($30 \leq CL_{cr}$ < 60 mL/min) okvaro ledvic, izračunano po Schwartzovi enačbi. Priporočeni začetni odmerek krizotiniba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CL_{cr} < 30 mL/min), ki ne potrebujejo dialize, je velikost odmerka po drugem zmanjšanju odmerka glede na BSA, kot je prikazano v preglednici 4. Odmerek se lahko po vsaj 4 tednih zdravljenja poveča na velikost po prvem zmanjšanju odmerka glede na BSA, kot je prikazano v preglednici 4, ter glede na to, kako varna je uporaba zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša.

Starejši bolniki

Prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost krizotiniba pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost krizotiniba so dokazali pri pediatričnih bolnikih z recidivnim ali refraktarnim sistemskim ALK-pozitivnim ALCL, starih od 3 do < 18 let, oziroma pediatričnih bolnikih z neresektabilnim, recidivnim ali refraktarnim ALK-pozitivnim IMT, starih od 2 do < 18 let. Podatki o varnosti ali učinkovitosti zdravljenja s krizotinibom pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL, mlajših od 3 let, ali pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim IMT, mlajših od 2 let, niso na

voljo. Pediatrične bolnike je treba pred predpisovanjem krizotiniba oceniti glede njihove sposobnosti, da pogoltnejo cele kapsule. S krizotinibom se lahko zdravijo tisti pediatrični bolniki (starost od ≥ 6 do < 18 let), ki lahko pogoltnejo cele kapsule krizotiniba.

Način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele, po možnosti z nekaj vode, ne sme pa se jih zdrobiti, raztopiti ali odpreti. Lahko se jih jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Izogibati se je treba uživanju grenivk ali grenivkinega soka, ker to lahko poveča koncentracijo krizotiniba v plazmi; izogibati se je treba uporabi šentjanževke, ker to lahko zmanjša koncentracijo krizotiniba v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se bolnik ali skrbnik spomnita, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 6 ur. V tem primeru bolnik pozabljenega odmerka ne sme vzeti. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pediatrični bolniki z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT

Pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT je pred zdravljenjem s krizotinibom in med njim priporočljiva uporaba antiemetikov za preprečevanje navzee in bruhanja. Za obvladovanje toksičnih učinkov na prebavila je priporočljiva uporaba standardnih antiemetikov in antidiaroidov. Priporočljiva je podpora nega, denimo intravenska ali peroralna hidracija, dodajanje elektrolitov in prehranska podpora, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na krizotinib ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Določanje statusa ALK in ROS1

Pri določanju statusa ALK ali ROS1 pri bolniku je pomembno izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognemo lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom v kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8), so poročali o hepatotoksičnosti, ki jo je povzročilo zdravljenje (vključno s primeri s smrtnim izidom pri odraslih bolnikih). Delovanje jeter, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti enkrat na teden v prvih 2 mesecih zdravljenja, potem pa enkrat na mesec in kot je klinično indicirano; ponovitev preverjanj pa morajo biti pogostejše pri povečanih vrednosti stopnje 2, 3 ali 4. Za bolnike, pri katerih pride do povečanj vrednosti transaminaz, glejte poglavje 4.2.

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom, se lahko pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtna intersticijska bolezen pljuč (ILD - Interstitial Lung Disease)/pnevmonitis. Bolnike s pljučnimi simptomi, ki nakazujejo ILD/pnevmonitis, je treba spremljati. Zdravljenje s krizotinibom je treba prekiniti, če obstaja sum na ILD/pnevmonitis. Na z zdravljenjem povezan ILD/pnevmonitis je treba pomisliti pri diferencialni diagnozi pri bolnikih s stanji, podobnimi ILD, kot so: pnevmonitis, radiacijski pnevmonitis, preobčutljivostni pnevmonitis, intersticijski pnevmonitis, pljučna fibroza, sindrom dihalne stiske pri odraslem (ARDS), alveolitis, pljučna infiltracija, pljučnica, pljučni edem, kronična obstruktivna pljučna bolezen, plevralni izliv, aspiracijska pljučnica, bronhitis, obliterativni bronhiolitis in bronhiektazija. Izključiti je treba druge morebitne vzroke ILD/pnevmonitisa, pri bolnikih, pri katerih je diagnosticiran z zdravljenjem povezan ILD/pnevmonitis, pa trajno prekiniti zdravljenje s krizotinibom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Podaljšanje intervala QT

V kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom (glejte poglavji 4.8 in 5.2), opazili podaljšanje intervala QTc, kar lahko povzroči povečano tveganje za ventrikularne tahiaritmije (npr. *Torsade de Pointes*) ali nenadno smrt. Pri bolnikih z obstoječo bradikardijo, podaljšanjem intervala QTc v anamnezi ali predispozicijo zanj, bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšujejo interval QT, ter bolnikih s pomembno obstoječo srčno boleznijo in/ali motnjami elektrolitov je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o koristih in morebitnih tveganjih krizotiniba. Pri teh bolnikih je treba krizotinib uporabljati previdno, potrebno pa je tudi redno spremljanje elektrokardiogramov (EKG), elektrolitov in delovanja ledvic. Pri uporabi krizotiniba je treba preiskavi EKG in elektrolitov (npr. kalcija, magnezija, kalija) opraviti čim bližje uporabi prvega odmerka, potem pa se priporoča redno spremljanje EKG in elektrolitov, predvsem na začetku zdravljenja, če pride do bruhanja, driske, dehidracije ali poslabšanega delovanja ledvic. Po potrebi naj se popravi ravni elektrolitov. Če se interval QTc podaljša za 60 ms ali več v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, vendar je QTc < 500 ms, je treba zdravljenje s krizotinibom začasno prekiniti in se posvetovati s kardiologom. Če se interval QTc poveča na 500 ms ali več, se je treba takoj posvetovati s kardiologom. Za bolnike, pri katerih pride do podaljšanja intervala QTc, glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2.

Bradikardija

V kliničnih študijah so o bradikardiji zaradi vseh vzrokov poročali pri 13 % odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC ter pri 17 % pediatričnih bolnikov z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT, zdravljenih s krizotinibom. Pri bolnikih, ki prejemajo krizotinib, se lahko pojavi simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, omotica, hipotenzija). Celokupen učinek krizotiniba na upočasnitev srčnega utripa se lahko razvije šele več tednov po začetku zdravljenja. Zaradi povečanega tveganja simptomatske bradikardije se je treba, če je to mogoče, izogibati uporabi krizotiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot sta verapamil in diltiazem, klonidin, digoksin). Redno je treba spremljati srčni utrip in krvni tlak. Pri asimptomatski bradikardiji odmerka ni treba prilagoditi. Za obravnavo bolnikov, pri katerih se razvije simptomatska bradikardija, glejte poglavji Prilaganja odmerkov in Neželeni učinki (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Srčno popuščanje

V kliničnih študijah s krizotinibom in v obdobju trženja zdravila pri odraslih bolnikih so poročali o hudih, življenjsko nevarnih ali smrtnih neželenih učinkih srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z obstoječimi srčnimi boleznimi ali brez njih, ki prejemajo krizotinib, je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov srčnega popuščanja (dispneja, edem, hitro povečanje telesne mase zaradi zastajanja tekočine v telesu). Če se pojavijo takšni simptomi, je treba prekiniti odmerjanje, zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje.

Nevtropenija in levkopenija

V kliničnih študijah s krizotinibom pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC so zelo pogosto poročali o nevtropeniji stopnje 3 ali 4 (12 %). V kliničnih študijah s krizotinibom pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT so zelo pogosto poročali o nevtropeniji stopnje 3 ali 4 (68 %). O levkopeniji stopnje 3 ali 4 so poročali pogosto (3 %) pri bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC in zelo pogosto (24 %) pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah krizotiniba se je febrilna nevtropenija pojavila pri manj kot 0,5 % odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC. Pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT so o febrilni nevtropeniji poročali pogosto pri 1 bolniku (2,4 %). Spremljati je treba popolno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko, kot je klinično indicirano, pri čemer

morajo biti preiskave pogostejše, če se opazijo abnormalnosti stopnje 3 ali 4 ali če se pojavi povišana telesna temperatura ali okužba (glejte poglavje 4.2).

Perforacija v prebavilih

V kliničnih študijah s krizotinibom so poročali o perforacijah v prebavilih. V obdobju trženja krizotiniba so poročali o smrtnih primerih perforacij v prebavilih (glejte poglavje 4.8).

Krizotinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za nastanek perforacije v prebavilih (npr. pri bolnikih z anamnezo divertikulitisa ali metastazami, ki se širijo v prebavila, ter pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da lahko povzročijo perforacijo v prebavilih).

Bolniki, pri katerih se razvije perforacija v prebavilih, se morajo prenehati zdraviti s krizotinibom. Bolnike je treba poučiti o prvih znakih perforacije v prebavilih in jim svetovati, naj se ob njihovem pojavu nemudoma posvetujejo z zdravnikom.

Vplivi na ledvice

V kliničnih študijah s krizotinibom so pri bolnikih opazili zvišanje kreatinina v krvi in zmanjšanje očistka kreatinina. Pri bolnikih, ki so bili s krizotinibom zdravljeni v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so poročali o odpovedi ledvic in akutni odpovedi ledvic. Poročali so tudi o primerih smrtnim izidom, primerih, ki so zahtevali hemodializo, in primerih hiperkaliemije stopnje 4 pri odraslih bolnikih. Na začetku zdravljenja in med zdravljenjem s krizotinibom je priporočljivo spremljanje bolnikov glede delovanja ledvic, še zlasti tistih z dejavniki tveganja za okvaro ledvic ali okvaro ledvic v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Če imajo bolniki hudo okvaro ledvic, ki ne zahteva peritonealne dialize ali hemodialize, je treba odmere krizotiniba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Vplivi na vid

V kliničnih študijah s krizotinibom pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC (n = 1.722) so o izpadu vidnega polja stopnje 4 z izgubo vida poročali pri 4 (0,2 %) bolnikih. Kot morebitna vzroka za izgubo vida sta bili poročani atrofija vidnega živca in motnje vidnega živca.

V kliničnih študijah s krizotinibom pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT so se motnje vida pojavile pri 25 od 41 (61 %) pediatričnih bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Pri pediatričnih bolnikih z ALCL ali IMT je treba pred začetkom zdravljenja s krizotinibom opraviti izhodiščni oftalmološki pregled. Kontrolni oftalmološki pregled, vključno s pregledom mrežnice, je priporočljivo opraviti v 1 mesecu po začetku zdravljenja s krizotinibom, zatem vsake 3 mesece ter ob pojavu kakršnihkoli novih simptomov, povezanih z vidom. Zdravstveni delavci morajo bolnike in skrbnike seznaniti s simptomi toksičnosti za oči in potencialnim tveganjem izgube vida. Pri motnjah vida stopnje 2 je treba spremljati simptome in o njih poročati specialistu za oči ter razmisliti o zmanjšanju odmerka. Zdravljenje s krizotinibom je treba prekiniti, dokler bolnik ne opravi pregleda glede kakršnekoli bolezni oči stopnje 3 ali 4. Pri hudi izgubi vida stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje s krizotinibom trajno prekiniti, razen če se ugotovi drug vzrok (glejte poglavje 4.2, preglednica 6).

Zdravljenje s krizotinibom je treba prekiniti pri vseh bolnikih, pri katerih se na novo pojavi huda izguba vida (najboljša vidna ostrina s korekcijo manj kot 6/60 na enem ali obeh očesih) (glejte poglavje 4.2). Opraviti je treba oftalmološki pregled, ki vključuje najboljšo vidno ostrino s korekcijo, slikanje mrežnice, določanje vidnega polja, optično koherentno tomografijo (OCT) in druge preglede, primerne za nov pojav izgube vida in druge simptome, povezane z vidom, kot je klinično potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za opredelitev tveganja pri ponovni uvedbi zdravljenja s krizotinibom pri

bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi, povezani z vidom, ali izguba vida, ni dovolj podatkov. Pri odločitvi za ponovno uvedbo zdravljenja s krizotinibom je treba razmisliti o morebitni koristi za bolnika v primerjavi s tveganji.

Če so motnje vida trdovratne ali se poslabšajo, je priporočljiv oftalmološki pregled (glejte poglavje 4.8).

Fotosenzitivnost

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xalkori, so poročali o fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj se med jemanjem zdravila Xalkori izogibajo daljši izpostavljenosti soncu in naj se na prostem zaščitijo (npr. z uporabo zaščitnih oblačil in/ali kreme za sončenje).

Medsebojna delovanja med zdravili

Sočasni uporabi krizotiniba skupaj z močnimi zaviralci ali močnimi in zmernimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasni uporabi krizotiniba s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Izogibati se je treba uporabi krizotiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo, zdravili, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT, in/ali antiaritmiki (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT, Bradikardija in poglavje 4.5).

Medsebojno delovanje s hrano

Med zdravljenjem s krizotinibom se je treba izogibati grenivki ali grenivkinemu soku (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Histološka preiskava, ki ne nakazuje adenokarcinoma

Na voljo so le omejeni podatki pri bolnikih z NSCLC, ki je ALK in ROS1 pozitiven in ima histološke značilnosti, ki ne nakazujejo adenokarcinoma, vključno s ploščatoceličnim karcinomom (SCC – Squamous Cell Carcinoma) (glejte poglavje 5.1).

Vnos natrija s hrano

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 200 mg ali 250 mg kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pediatrična populacija

Toksični učinki na prebavila

Krizotinib lahko pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT povzroči hude toksične učinke na prebavila. Pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT sta se bruhanje in diareja pojavila pri 95 % oziroma 85 % bolnikov.

Pred zdravljenjem s krizotinibom in med njim je priporočljiva uporaba antiemetikov za preprečevanje navzee in bruhanja. Za obvladovanje toksičnih učinkov na prebavila je priporočljiva uporaba standardnih antiemetikov in antidiaroidov. Če se pri pediatričnih bolnikih pojavi navzea stopnje 3, ki traja 3 dni, diareja stopnje 3 ali 4 ali bruhanje, kljub maksimalnemu zdravljenju, je priporočljivo prekiniti zdravljenje s krizotinibom, dokler simptomi ne izzvenijo, ter nato nadaljevati z zdravljenjem

z naslednjim manjšim odmerkom. Priporočljiva je podporna nega, denimo hidracija, dodajanje elektrolitov in prehranska podpora, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Zdravila, ki lahko povečajo koncentracije krizotiniba v plazmi

Pričakovati je, da sočasno jemanje krizotiniba skupaj z močnimi zaviralci CYP3A poveča plazemske koncentracije krizotiniba. Sočasna uporaba enkratnega 150 mg peroralnega odmerka krizotiniba v prisotnosti ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A (200 mg dvakrat na dan), je povzročila povečanje sistemske izpostavljenosti krizotinibu, z vrednostmi površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa, od časa nič do neskončnosti (AUC_{inf}), in največje opažene plazemske koncentracije (C_{maks}) za krizotinib, ki so bile za približno 3,2-krat oziroma 1,4-krat večje od tistih, ki so jih beležili ob uporabi krizotiniba samega.

Sočasna uporaba ponavljajočih odmerkov krizotiniba (250 mg enkrat na dan) skupaj s ponavljajočimi odmerki itrakonazola (200 mg enkrat na dan), močnega zaviralca CYP3A, je povzročila približno 1,6-kratno oziroma 1,3-kratno povečanje vrednosti AUC_{tau} oziroma C_{max} krizotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z uporabo krizotiniba samega.

Zato se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (med drugim tudi atazanavir, ritonavir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin in eritromicin) izogibati, razen če morebitna korist za bolnika odtehta tveganje. V tem primeru je treba bolnike skrbno spremljati glede neželenih učinkov krizotiniba (glejte poglavje 4.4).

S fiziološko zasnovanimi farmakokinetičnimi simulacijami so napovedali 17 % zvišanje AUC krizotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja po zdravljenju z zmernimi zaviralci CYP3A4, diltiazemom ali verapamilom, zato je pri sočasni uporabi krizotiniba z zmernimi zaviralci CYP3A4 potrebna previdnost.

Grenivke oziroma grenivkin sok prav tako lahko poveča(jo) plazemske koncentracije krizotiniba, zato se jim je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracije krizotiniba v plazmi

Sočasna uporaba ponavljajočih odmerkov krizotiniba (250 mg dvakrat na dan) skupaj s ponavljajočimi odmerki rifampicina (600 mg enkrat na dan), močnega induktorja CYP3A4, je povzročila 84 % oziroma 79 % zmanjšanje vrednosti AUC_{tau} oziroma C_{max} krizotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z uporabo krizotiniba samega. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim tudi karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Učinek zmernih induktorjev, med drugim tudi efavirenza ali rifabutina, še ni jasen, zato se je treba sočasni uporabi le-teh s krizotinibom izogibati (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z zdravili, ki zvišajo želodčni pH

Topnost krizotiniba v vodnem mediju je odvisna od pH, pri čemer nižji (kisel) pH povzroči večjo topnost. Dajanje enega 250 mg odmerka krizotiniba je po zdravljenju z esomeprazolom (40 mg enkrat na dan 5 dni) povzročilo približno 10 % zmanjšanje celokupne izpostavljenosti krizotinibu (AUC_{inf}), največja izpostavljenost (C_{max}) pa je ostala nespremenjena; velikost spremembe celokupne izpostavljenosti ni bila klinično pomembna. Torej ob sočasni uporabi krizotiniba z zdravili, ki zvišajo pH v želodcu (kot so zaviralci protonске črpalke, antagonist histaminskih receptorjev H2 ali antacidi), začetnega odmerka ni treba prilagajati.

Zdravila, katerih koncentracije v plazmi lahko krizotinib spremeni

Po 28 dneh uporabe krizotiniba v odmerku 250 mg dvakrat na dan pri bolnikih z rakom je bila vrednost AUC_{inf} peroralno uporabljenega midazolama 3,7-krat večja od vrednosti, ki so jo beležili ob

uporabi midazolama samega, kar nakazuje, da je krizotinib zmeren zaviralec CYP3A. Zato se je treba sočasni uporabi krizotiniba skupaj s substrati CYP3A, ki imajo ozek terapevtski indeks, med drugim tudi alfentanila, cisaprida, ciklosporina, derivatov ergot alkaloidov, fentanila, pimozida, kinidina, sirolimusa in takrolimusa, izogibati (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje potrebno, je treba izvajati skrbni klinični nadzor.

In vitro študije so pokazale, da je krizotinib inhibitor CYP2B6. Zato lahko krizotinib zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavlja CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz).

In vitro študije na humanih hepatocitih so pokazale, da krizotinib lahko inducira encime, ki jih uravnava pregnan X receptor (PXR) in konstitutivni androstanski receptor (CAR) (npr. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Vendar pa niso opazili nobene indukcije *in vivo*, kadar je bil krizotinib uporabljen sočasno s substratom za CYP3A4, midazolamom. Potrebna je previdnost, kadar se krizotinib uporablja skupaj z zdravili, ki se presnavljajo pretežno preko teh encimov. Treba je biti pozoren na to, da se učinkovitost sočasno uporabljenih peroralnih kontraceptivov lahko zmanjša.

In vitro študije so pokazale, da je krizotinib šibek zaviralec uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A1 in UGT2B7. Torej lahko zveča plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki se večinoma presnavljajo preko UGT1A1 (npr. raltegravir, irinotekan) ali UGT2B7 (npr. morfin, nalokson).

Na osnovi rezultatov *in vitro* študije je krizotinib lahko zaviralec P-gp v prebavilih. Zato bi jemanje krizotiniba skupaj z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) lahko okrepilo njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Kadar se krizotinib uporablja skupaj s temi zdravili, je priporočljiv skrbni klinični nadzor.

Krizotinib je zaviralec OCT1 in OCT2 *in vitro*. Torej lahko zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati OCT1 in OCT2 (npr. metformin, prokainamid).

Farmakodinamične interakcije

V kliničnih študijah so pri uporabi krizotiniba opazili podaljšanje intervala QT. Zato je potreben skrbni premislek, kadar se krizotinib uporablja sočasno z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, ali z zdravili, ki lahko povzročijo *Torsades de pointes* (npr. antiaritmiki skupine IA [kinidin, disopiramid] ali skupine III [npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], metadon, cisaprid, moksifloksacin, antipsihotiki, itn.). V primeru sočasne uporabe takih zdravil je potreben nadzor intervala QT (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Med kliničnimi študijami so poročali o bradikardiji; krizotinib je torej treba uporabljati previdno, kadar se uporablja skupaj z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo (npr. nedihdropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot sta verapamil in diltiazem, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, gvanfacin, digoksin, meflokin, antiholinesteraze, pilokarpin), zaradi tveganja za pojav preveč izrazite bradikardije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da se med jemanjem zdravila XALKORI izogibajo zanositvi.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem in še najmanj 90 dni po zaključku zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Zdravilo XALKORI lahko škoduje plodu, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Na voljo ni nobenih podatkov, ki bi se nanašali na nosečnice, ki so uporabljale krizotinib. Tega zdravila se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje matere ne zahteva takega zdravljenja. Nosečnice oziroma bolnice, ki med zdravljenjem s krizotinibom zanosijo, in zdravljene moške partnerje nosečnic je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se krizotinib in njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Zaradi možnega škodljivega vpliva na otroka je treba materam svetovati, da se med jemanjem zdravila XALKORI dojenju izogibajo (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Na osnovi predkliničnih izsledkov glede varnosti je lahko plodnost tako moških kot tudi žensk zaradi zdravljenja z zdravilom XALKORI zmanjšana (glejte poglavje 5.3). Tako ženske kot moški se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati glede ohranitve plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo XALKORI ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji oziroma upravljanju strojev je potrebna previdnost, saj se lahko pri bolnikih med jemanjem zdravila XALKORI pojavijo simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, omotica, hipotenzija), motnje vida ali utrujenost (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC

Spodaj navedeni podatki odražajo izpostavljenost zdravilu XALKORI pri skupno 1.722 bolnikih, od tega pri 1.669 bolnikih z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC, ki so sodelovali v 2 randomiziranih študijah 3. faze (Študiji 1007 in 1014) ter dveh študijah z eno skupino bolnikov (Študiji 1001 in 1005), in pri 53 bolnikih z ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC, ki so sodelovali v Študiji 1001 z eno skupino bolnikov (glejte poglavje 5.1). Ti bolniki so prejeli začetni peroralni 250 mg odmerek, ki so ga brez prekinitve jemali dvakrat na dan. V Študiji 1014 je bilo mediano trajanje preiskovanega zdravljenja pri bolnikih v skupini s krizotinibom (n = 171) 47 tednov, pri bolnikih, ki so prešli iz skupine s kemoterapijo v skupino, ki je prejela krizotinib (n = 109), pa 23 tednov. V Študiji 1007 je bilo mediano trajanje preiskovanega zdravljenja pri bolnikih v skupini s krizotinibom (n = 172) 48 tednov. Pri bolnikih z ALK-pozitivnim NSCLC v Študijah 1001 (n = 154) in 1005 (n = 1.063) je bilo mediano trajanje zdravljenja 57 oziroma 45 tednov. Pri bolnikih z ROS1-pozitivnim NSCLC v Študiji 1001 (n = 53) je bilo mediano trajanje zdravljenja 101 teden.

Najresnejši neželeni učinki pri 1.722 bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC so bili hepatotoksičnost, ILD/pnevmonitis, nevtropenija in podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) pri bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC so bili motnje vida, navzea, diareja, bruhanje, edem, zaprtje, povečane vrednosti transaminaz, utrujenost, pomanjkanje apetita, omotica in nevropatija.

Najpogostejši neželeni učinki (≥ 3 %, pogostnost zaradi vseh vzrokov), povezani s prekinitvijo odmerjanja, so bili nevtropenija (11 %), zvišane vrednosti transaminaz (7 %), bruhanje (5 %) in navzea (4 %). Najpogostejša neželena učinka (≥ 3 %, pogostnost zaradi vseh vzrokov), povezana z zmanjšanjem odmerka, sta bila zvišane vrednosti transaminaz (4 %) in nevtropenija (3 %). Neželeni

učinki zaradi vseh vzrokov, povezani s trajno prekinitvijo zdravljenja, so se pojavili pri 302 (18 %) bolnikih, najpogostejša ($\geq 1\%$) med njimi pa sta bila ILD (1 %) in zvišane vrednosti transaminaz (1 %).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 7 navaja neželene učinke, o katerih so poročali pri 1.722 bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC, ki so prejeli krizotinib v 2 randomiziranih študijah 3. faze (Študiji 1007 in 1014) in 2 kliničnih študijah z eno skupino (1001 in 1005) (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki, naštetih v preglednici 7, so razvrščeni po organskih sistemih in naslednjih pogostnostih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (n = 1.722)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija ^a (22 %) anemija ^b (15 %) levkopenija ^c (15 %)		
Presnovne in prehranske motnje	pomanjkanje apetita (30 %)	hipofosfatemija (6 %)	
Bolezni živčevja	nevropatija ^d (25 %) disgevizija (21 %)		
Očesne bolezni	motnje vida ^e (63 %)		
Srčne bolezni	omotica ^f (26 %) bradikardija ^g (13 %)	srčno popuščanje ^h (1 %) podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (4 %) sinkopa (3 %)	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		intersticijska bolezen pljuči (3 %)	
Bolezni prebavil	bruhanje (51 %) diareja (54 %) navzea (57 %) zaprtje (43 %) bolečina v trebuhu ⁱ (21 %)	ezofagitis ^k (2 %) dispepsija (8 %)	perforacija v prebavilih ^l ($< 1\%$)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti transaminaz ^m (32 %)	povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi (7 %)	odpoved jeter ($< 1\%$)
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj (13 %)		fotosenzitivnost ($< 1\%$)
Bolezni sečil		ledvična cista ⁿ (3 %) zvišanje kreatinina v krvi ^o (8 %)	akutna odpoved ledvic ($< 1\%$) odpoved ledvic ($< 1\%$)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem ^p (47 %) utrujenost (30 %)		
Preiskave		zmanjšana koncentracija testosterona v krvi ^q (2 %)	zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi ($< 1\%$) [*]

Izrazi za neželene učinke, ki predstavljajo isti zdravstveni pojem ali stanje, so v preglednici 7 združeni in poročani kot en neželeni učinek zdravila. Neželeni učinki zdravila, o katerih so dejansko poročali v študiji do

dneva zaključka zajema podatkov in ki prispevajo k zadevnemu neželenemu učinku zdravila, so zapisani v oklepajih, kot je navedeno spodaj.

* Preiskava kreatin-fosfokinaze ni bila standardna laboratorijska preiskava v kliničnih preskušanjih.

- a. nevtropenija (febrilna nevtropenija, nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev)
- b. anemija (anemija, zmanjšana vrednost hemoglobina, hipokromna anemija)
- c. levkopenija (levkopenija, zmanjšano število belih krvničk)
- d. nevropatija (pekoč občutek, disesteziya, mravljinčenje, motnje pri hoji, hiperesteziya, hipesteziya, hipotonija, motorična disfunkcija, mišična atrofija, mišična šibkost, nevralgija, nevritis, periferna nevropatija, nevrotoksičnost, paresteziya, periferna motorična nevropatija, periferna senzorično-motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, peronealna živčna paraliza, polinevropatija, motnje čutil, pekoč občutek na koži)
- e. motnje vida (diplopija, videnje krogov okrog svetlobnih virov, fotofobija, fotopsija, zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida, vizualna svetlost, poslabšanje vida, perseveracija vida, motnjave v steklovinii)
- f. omotica (motnje ravnotežja, omotica, ortostatska omotica, predsinkopa)
- g. bradikardija (bradikardija, upočasnen srčni utrip, sinusna bradikardija)
- h. srčno popuščanje (srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, zmanjšanje iztisnega deleža, popuščanje levega prekata, pljučni edem); v kliničnih študijah (n = 1.722) je 19 (1,1 %) bolnikov, zdravljenih s krizotinibom, imelo katerokoli stopnjo srčnega popuščanja, 8 (0,5 %) jih je imelo stopnjo 3 ali 4, pri 3 (0,2 %) pa je bil izid smrten
- i. intersticijska bolezen pljuč (sindrom dihalne stiske, alveolitis, intersticijska bolezen pljuč, pnevmonitis)
- j. bolečina v trebuhu (neudobje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha)
- k. ezofagitis (ezofagitis, razjeda požiralnika)
- l. perforacija v prebavilih (perforacija v prebavilih, perforacija črevesa, perforacija debelega črevesa)
- m. povišana raven transaminaz (povišana raven alanin-aminotransferaze, povišana raven aspartat-aminotransferaze, povišana raven gamaglutamil-transferaze, povišana raven jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter, nenormalne preiskave delovanja jeter, povišana raven transaminaz)
- n. ledvična cista (ledvični absces, ledvična cista, krvavitev iz ledvične ciste, okužba ledvične ciste)
- o. zvišanje kreatinina v krvi (zvišanje kreatinina v krvi, zmanjšanje ledvičnega očistka kreatinina)
- p. edem (edem obraza, generalizirani edem, lokalna otekline, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem)
- q. zmanjšana koncentracija testosterona v krvi (zmanjšana koncentracija testosterona v krvi, hipogonadizem, sekundarni hipogonadizem)

Povzetek varnostnega profila pri pediatričnih bolnikih

Populacija za analizo varnosti, opravljeno pri 110 pediatričnih bolnikih s tumorji vseh vrst (starost od 1 do < 18 let), ki je vključevala 41 bolnikov z recidivnim ali refraktarnim sistemskim ALK-pozitivnim ALCL ali neresektabilnim, recidivnim ali refraktarnim ALK-pozitivnim IMT, temelji na bolnikih, ki so prejeli krizotinib, iz 2 študij z eno skupino, in sicer Študije 0912 (n = 36) in Študije 1013 (n = 5). V Študiji 0912 so bolniki prejeli krizotinib v začetnem odmerku 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² ali 365 mg/m² dvakrat na dan. V Študiji 1013 so krizotinib dajali v začetnem odmerku 250 mg dvakrat na dan. Skupno je populacija vključevala 25 pediatričnih bolnikov z ALK-pozitivnim ALCL, starih od 3 do < 18 let, ter 16 pediatričnih bolnikov z ALK-pozitivnim IMT, starih od 2 do < 18 let. Izkušnje z uporabo krizotiniba pri pediatričnih bolnikih iz različnih podskupin (starost, spol in rasa) so omejene in ne zadostujejo za dokončne zaključke. Varnostni profili so bili konsistentni v podskupinah glede na starost, spol in raso, vendar so v vsaki podskupini obstajale rahle razlike v pogostnosti neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 80 %), o katerih so poročali v vseh podskupinah (starost, spol in rasa), so bili povečane vrednosti transaminaz, bruhanje, nevtropenija, navzea, diareja in levkopenija. Najpogostejši resni neželeni učinek (90 %) je bila nevtropenija.

Mediano trajanje zdravljenja pri pediatričnih bolnikih s tumorji vseh vrst je bilo 2,8 meseca. Do trajne prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka je prišlo pri 11 (10 %) bolnikih. Do prekinitve odmerjanja je prišlo pri 47 (43 %) in zmanjšanja odmerka pri 15 (14 %) bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki (> 60 %) so bili povečane vrednosti transaminaz, bruhanje, nevtropenija, navzea, diareja in levkopenija. Najpogostejši neželeni učinek stopnje 3 ali 4 (≥ 40 %) je bila nevtropenija.

Mediano trajanje zdravljenja pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL je bilo 5,1 meseca. Do trajne prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka je prišlo pri 1 bolniku (4 %). Enajst (11) od

25 (44 %) bolnikov z ALK-pozitivnim ALCL je trajno prekinilo zdravljenje s krizotinibom zaradi posledične presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT – Haematopoietic Stem Cell Transplant). Do prekinitve odmerjanja je prišlo pri 17 (68 %) in zmanjšanja odmerka pri 4 (16 %) bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 80 %) so bili diareja, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, nevtropenija, levkopenija in navzea. Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali 4 (≥ 40 %) so bili nevtropenija, levkopenija in limfopenija.

Mediano trajanje zdravljenja pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim IMT je bilo 21,8 meseca. Do trajne prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka je prišlo pri 4 (25 %) bolnikih. Do prekinitve odmerjanja je prišlo pri 12 (75 %) in zmanjšanja odmerka pri 4 (25 %) bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 80 %) so bili nevtropenija, navzea in bruhanje. Najpogostejši neželeni učinek stopnje 3 ali 4 (≥ 40 %) je bila nevtropenija.

Varnostni profil krizotiniba pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT je bil na splošno konsistenten s predhodno določenim varnostnim profilom pri odraslih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC, pri čemer je obstajalo samo nekaj razlik v pogostnosti neželenih učinkov. O neželenih učinkih stopnje 3 ali 4, nevtropeniji, levkopeniji in diareji, so pogosteje poročali (≥ 10 -odstotna razlika) pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT kot pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC. Starost, pridružene bolezni in osnovne bolezni so v teh 2 populacijah različne, kar bi lahko razložilo razlike v pogostnostih.

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s tumorji vseh vrst, naštetih v preglednici 8, so razvrščeni po organskih sistemih in naslednjih pogostnostih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 8. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih (n = 110)

Organski sistem	Tumorji vseh vrst (n = 110)	
	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija ^a (71 %) levkopenija ^b (63 %) anemija ^c (52 %) trombocitopenija ^d (21 %)	
Presnovne in prehranske motnje	hipofosfatemija (30 %) pomanjkanje apetita (39 %)	
Bolezni živčevja	nevropatija ^e (26 %) disgevizija (10 %)	
Očesne bolezni	motnje vida ^f (44 %)	
Srčne bolezni	bradikardija ^g (14 %) omotica (16 %)	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (4 %)
Bolezni prebavil	bruhanje (77 %) diareja (69 %) navzea (71 %) zaprtje (31 %) dispepsija (10 %) bolečina v trebuhu ^h (43 %)	ezofagitis (4 %)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti transaminaz ⁱ (87 %) povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi (19 %)	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj (3 %)
Bolezni sečil	zvišanje kreatinina v krvi (45 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem ^j (20 %) utrujenost (46 %)	

Datum zaključka zajema podatkov: 03. september 2019.

Izrazi za neželene učinke, ki predstavljajo isti zdravstveni pojem ali stanje, so v preglednici 8 združeni in poročani kot en neželeni učinek zdravila. Neželeni učinki zdravila, o katerih so dejansko poročali v študiji do dneva zaključka zajema podatkov in ki prispevajo k zadevnemu neželenemu učinku zdravila, so zapisani v oklepajih, kot je navedeno spodaj.

- a. nevtropenija (febrilna nevtropenija, nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev)
- b. levkopenija (levkopenija, zmanjšano število belih krvničk)
- c. anemija (anemija, makrocitna anemija, megaloblastna anemija, hemoglobin, zmanjšana vrednost hemoglobina, hiperkromna anemija, hipokromna anemija, hipoplastična anemija, mikrocitna anemija, normokromna normocitna anemija)
- d. trombocitopenija (zmanjšano število trombocitov, trombocitopenija)
- e. nevropatija (pekoč občutek, motnje pri hoji, mišična šibkost, parestezija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija)
- f. motnje vida (fotofobija, fotopsija, zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida, poslabšanje vida, motnjave v steklovini)
- g. bradikardija (bradikardija, sinusna bradikardija)
- h. bolečina v trebuhu (neudobje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha)
- i. povišana raven transaminaz (povišana raven alanin-aminotransferaze, povišana raven aspartat-aminotransferaze, povišana raven gamaglutamil-transferaze)
- j. edem (edem obraza, lokalizirani edem, periferni edem, periorbitalni edem)

Čeprav v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih niso opazili vseh neželenih učinkov, ki so jih ugotovili pri odrasli populaciji, je treba pri pediatričnih bolnikih upoštevati iste neželene učinke kot pri

odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih je treba upoštevati tudi ista opozorila in previdnostne ukrepe, ki veljajo za odrasle bolnike.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hepatotoksičnost

Bolnike je treba spremljati glede hepatotoksičnosti in obravnavati, kot je priporočeno v poglavjih 4.2 in 4.4.

Odrasli bolniki z NSCLC

Pri 0,1 % od 1.722 odraslih bolnikov z NSCLC, zdravljenih s krizotinibom v kliničnih študijah, je prišlo do hepatotoksičnosti s smrtnim izidom, ki jo je povzročilo zdravilo. Pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih s krizotinibom, je prišlo do sočasnih povečanj vrednosti ALT in/ali AST na ≥ 3 -kratnik ZMN in vrednosti skupnega bilirubina na ≥ 2 -kratnik ZMN, ne da bi obenem prišlo do pomembnega povečanja vrednosti alkalne fosfataze (≤ 2 -kratnik ZMN).

Povečanja vrednosti ALT ali AST do stopnje 3 ali 4 so opazili pri 187 (11 %) oziroma 95 (6 %) odraslih bolnikih. Pri 17 (1 %) bolnikih je bila potrebna trajna prekinitve zdravljenja zaradi povišanih ravni transaminaz, kar kaže na to, da so bili ti dogodki na splošno obvladljivi s prilagajanjem odmerka, opisanem v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2). V randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1014, so povečanja vrednosti ALT ali AST do stopnje 3 ali 4 opazili pri 15 % oziroma 8 % bolnikov, ki so prejeli krizotinib, in 2 % oziroma 1 % bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo. V randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1007, so povečanja vrednosti ALT ali AST do stopnje 3 ali 4 opazili pri 18 % oziroma 9 % bolnikov, ki so prejeli krizotinib, in 5 % oziroma < 1 % bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo.

Do povečanj vrednosti transaminaz je običajno prišlo v prvih dveh mesecih zdravljenja. V študijah krizotiniba pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC je bil mediani čas do pojava povečanja vrednosti transaminaz stopnje 1 ali 2 23 dni. Mediani čas do pojava povečanja vrednosti transaminaz stopnje 3 ali 4 je bil 43 dni.

Povečanja vrednosti transaminaz stopnje 3 in 4 so bila navadno ob prekinitvi zdravljenja reverzibilna. V študijah krizotiniba pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC (n = 1.722) je do zmanjšanja odmerka, povezanega s povečanjem vrednosti transaminaz, prišlo pri 76 (4 %) bolnikih. Pri 17 (1 %) bolnikih je bilo treba zdravljenje trajno prekiniti.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev, ki so se zdravili s krizotinibom, je 70 % bolnikov imelo povečane vrednosti AST, 75 % bolnikov pa je imelo povečane vrednosti ALT, pri čemer je 7 % bolnikov imelo povečanja vrednosti do stopnje 3, 6 % bolnikov pa je imelo povečanja vrednosti do stopnje 4.

Vplivi na prebavila

Podporna nega mora vključevati uporabo antiemetikov. Za dodatno podporno nego za pediatrične bolnike glejte poglavje 4.4.

Odrasli bolniki z NSCLC

S prebavili povezani neželeni učinki zaradi vseh vzrokov, o katerih so poročali najpogosteje pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC, so navzea (57 %), diareja (54 %), bruhanje (51 %) in zaprtje (43 %). Večina dogodkov je bila blagih do zmernih. Mediani čas do pojava navzee in bruhanja je bil 3 dni, pogostnost teh dogodkov pa se je zmanjšala po 3 tednih zdravljenja. Mediani čas do pojava diareje in zaprtja je bil 13 oziroma 17 dni. Podporna nega pri diareji in zaprtju mora vključevati uporabo standardnih antidiaroidov oziroma odvajal.

V kliničnih študijah pri odraslih bolnikih z NSCLC, zdravljenih s krizotinibom, so poročali o perforacijah v prebavilih. V obdobju trženja krizotiniba so poročali o smrtnih primerih perforacij v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki

S prebavili povezani neželeni dogodki zaradi vseh vzrokov, o katerih so v kliničnih preskušanjih poročali najpogosteje pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev, zdravljenih s krizotinibom, so bili bruhanje (77 %), diareja (69 %), navzea (71 %), bolečina v trebuhu (43 %) in zaprtje (31 %). Pri bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT, zdravljenih s krizotinibom, so bili s prebavili povezani neželeni dogodki zaradi vseh vzrokov, o katerih so poročali najpogosteje, bruhanje (95 %), diareja (85 %), navzea (83 %), bolečina v trebuhu (54 %) in zaprtje (34 %) (glejte poglavje 4.4). Krizotinib lahko povzroči hude toksične učinke na prebavila pri pediatričnih bolnikih z ALCL ali IMT (glejte poglavje 4.4).

Podaljšanje intervala QT

Podaljšanje intervala QT lahko povzroči aritmije in je dejavnik tveganja za nenadno smrt. Klinično se lahko manifestira z bradikardijo, omotico in sinkopo. Motnje elektrolitov, dehidracija in bradikardija lahko dodatno povečajo tveganje za podaljšanje intervala QTc, zato je pri bolnikih, pri katerih so se pojavili toksični učinki na prebavila, priporočljivo redno spremljanje EKG in elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Odrasli bolniki z NSCLC

V študijah pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC so QTcF (interval QT s popravkom Fridericia) ≥ 500 ms ugotovili pri 34 (2,1 %) od 1.619 bolnikov z vsaj 1 oceno EKG po izhodišču. Največje podaljšanje QTcF ≥ 60 ms od izhodiščne vrednosti so opazili pri 79 (5,0 %) od 1.585 bolnikov z oceno EKG ob izhodišču in vsaj 1 oceno EKG po izhodišču. O podaljšanju intervala QT stopnje 3 ali 4 na elektrokardiogramu zaradi kateregakoli vzroka so poročali pri 27 (1,6 %) od 1.722 bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.2).

V enoskupinski podštudiji EKG pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.2) z zaslepljenimi ročnimi meritvami EKG se je vrednost QTcF glede na izhodišče pri enem bolniku (2 %) zvišala za ≥ 60 ms, pri 11 bolnikih (21 %) pa za ≥ 30 ms do < 60 ms. Noben bolnik ni imel največje vrednosti QTcF ≥ 480 msec. Analiza centralne tendence je pokazala, da je bila največja povprečna sprememba vrednosti QTcF glede na izhodišče 12,3 ms (95 % IZ 5,1-19,5 ms, povprečje najmanjših kvadratov [LS – least squares] iz analize varianc [ANOVA]), do katere je prišlo 6 ur po odmerku 1. dan 2. cikla. Vse zgornje meje 90-odstotnega intervala zaupanja spremembe povprečja najmanjših kvadratov vrednosti QTcF glede na izhodišče so bile < 20 ms v vseh časovnih točkah 1. dne 2. cikla.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah krizotiniba pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev so o podaljšanem intervalu QT na elektrokardiogramu poročali pri 4 % bolnikov.

Bradikardija

Uporabo sočasnih zdravil, povezanih z bradikardijo, je treba skrbno oceniti. Bolnike, pri katerih se razvije simptomatska bradikardija, je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavjih Prilaganja odmerkov in Opozorila in previdnostni ukrepi (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Odrasli bolniki z NSCLC

V študijah s krizotinibom pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC je bradikardijo zaradi vseh vzrokov imelo 219 (13 %) od 1.722 bolnikov, zdravljenih s krizotinibom. Resnost večine teh dogodkov je bila blaga. Skupno 259 (16 %) od 1.666 bolnikov z vsaj 1 oceno življenjskih znakov po izhodišču je imelo srčni utrip < 50 utripov na minuto.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah s krizotinibom pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev so o bradikardiji zaradi vseh vzrokov poročali pri 14 % bolnikov, vključno z bradikardijo stopnje 3, o kateri so poročali pri 1 % bolnikov.

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Bolnike s pljučnimi simptomi, ki nakazujejo ILN/pnevmonitis, je treba spremljati. Izključiti je treba druge morebitne vzroke ILN/pnevmonitisa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Odrasli bolniki z NSCLC

Pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom, se lahko pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtna ILN/pnevmonitis. V študijah pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC (n = 1.722) je imelo 50 (3 %) bolnikov, zdravljenih s krizotinibom, ILN katerekoli stopnje in katerekoli vzročnosti, vključno z 18 (1 %) bolniki z ILN stopnje 3 ali 4 ter 8 (< 1 %) bolniki s smrtnim izidom. Glede na oceno bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC (n = 1.669) neodvisnega odbora za pregled (IRC – Independent Review Committee) je 20 (1,2 %) bolnikov imelo ILN/pnevmonitis, vključno z 10 (< 1 %) bolniki s smrtnim izidom. Do teh primerov je navadno prišlo v treh mesecih po začetku zdravljenja.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah s krizotinibom pri pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev so o ILN/pnevmonitisu poročali pri 1 bolniku (1 %), ki je imel pnevmonitis stopnje 1.

Vplivi na vida

Če motnje vida vztrajajo ali se poslabšajo, je priporočljiv oftalmološki pregled. Pri pediatričnih bolnikih je treba opraviti izhodiščni in kontrolne oftalmološke preglede (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Odrasli bolniki z NSCLC

V kliničnih študijah s krizotinibom pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC (n = 1.722) so poročali o izpadu vidnega polja stopnje 4 z izgubo vida pri 4 (0,2 %) bolnikih. Kot morebitna vzroka za izgubo vida sta bili poročani atrofija vidnega živca in motnje vidnega živca (glejte poglavje 4.4).

Do motenj vida vseh stopenj zaradi vseh vzrokov (najpogosteje poslabšanja vida, fotopsije, zamegljenega vida in motnjav v steklovini) je prišlo pri 1.084 (63 %) od 1.722 odraslih bolnikov, zdravljenih s krizotinibom. Izmed 1.084 bolnikov, pri katerih se je pojavila motnja vida, je bila pri 95 % resnost teh dogodkov blaga. Pri sedmih (0,4 %) bolnikih je bilo treba zaradi motnje vida začasno prekiniti zdravljenje, pri dveh (0,1 %) pa zmanjšati odmerek. Z motnjo vida pri 1.722 bolnikih, zdravljenih s krizotinibom, ni bila povezana nobena trajna prekinitvev zdravljenja.

Glede na vprašalnik za oceno simptomov, povezanih z vidom (VSAQ-ALK - Visual Symptom Assessment Questionnaire), so odrasli bolniki, ki so jih v študijah 1007 in 1014 zdravili s krizotinibom, poročali o večji incidenci motenj vida kot bolniki, zdravljeni s kemoterapijo. Motnje vida so se običajno pojavile v prvem tednu dajanja zdravila. Večina bolnikov (> 50 %) v skupini s krizotinibom v randomiziranih študijah 3. faze, študij 1007 in 1014, je poročala o motnjah vida, ki so se pojavljale s pogostostjo od 4 do 7 dni na teden, trajale do 1 minute in so imele ničen ali blag vpliv (rezultat 0 do 3 od skupno 10 točk) na vsakdanje dejavnosti, kar so ocenili z vprašalnikom VSAQ-ALK.

Pri 54 odraslih bolnikih z NSCLC, ki so prejeli krizotinib v odmerku 250 mg dvakrat na dan, so opravili oftalmološko podštudijo ob uporabi specifičnih oftalmoloških ocen ob določenih časovnih točkah. Pri osemtridesetih (70,4 %) od teh 54 bolnikov se je pojavil neželeni učinek (zaradi zdravljenja in zaradi vseh vzrokov) iz skupine očesnih bolezni. Med njimi je 30 bolnikov opravilo oftalmološke preglede. Od teh 30 bolnikov so o očesni motnji katerekoli vrste poročali pri 14 bolnikih (36,8 %), medtem ko pri 16 bolnikih (42,1 %) niso ugotovili nobenih očesnih motenj. Najpogostejše ugotovitve so bile povezane z biomikroskopijo s špranjsko svetilko (21,1 %), fundoskopijo (15,8 %) in ostrino vida (13,2 %). Pri številnih bolnikih so ugotovili že prej prisotne oftalmološke nepravilnosti in sočasna zdravstvena stanja, ki bi lahko k njim prispevala; zanesljive povezave s krizotinibom ni bilo mogoče ugotoviti. Povečanega števila celic v prekatni vodici in bleščave v sprednjem prekatu niso ugotovili. Nobena motnja vida, povezana s krizotinibom, ni bila povezana s spremembami v najboljši korigirani ostrini vida, steklovino, mrežnico ali vidnim živcem.

Pri odraslih bolnikih, pri katerih se na novo pojavi izguba vida stopnje 4, je treba prekiniti zdravljenje s krizotinibom in opraviti oftalmološki pregled.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah s krizotinibom pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev so poročali o motnjah vida pri 48 (44 %) bolnikih. Najpogostejša simptoma, povezana z vidom, sta bila zamegljen vid (20 %) in poslabšanje vida (11 %).

V kliničnih študijah s krizotinibom in 41 bolniki z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT so o motnjah vida poročali pri 25 (61 %) bolnikih. Od pediatričnih bolnikov, pri katerih so se pojavile motnje vida, je 1 bolnik z IMT imel motnjo vidnega živca z miopatijo stopnje 3, ki je bila ob izhodišču stopnje 1. Najpogostejši simptomi, povezani z vidom, so bili zamegljen vid (24 %), poslabšanje vida (20 %), fotopsija (17 %) in motnjave v steklovini (15 %). Vsi simptomi so bili stopnje 1 ali 2.

Vplivi na živčevje

Odrasli bolniki z NSCLC

Nevropatijo zaradi vseh vzrokov, opredeljeno v preglednici 7, je imelo 435 (25 %) od 1.722 odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC, zdravljenih s krizotinibom. V teh študijah so zelo pogosto poročali tudi o disgeviziji, katere izraženost je bila večinoma stopnje 1.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah s krizotinibom pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev so poročali o nevropatiji pri 26 % bolnikov in disgeviziji pri 9 % bolnikov.

Ledvična cista

Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo ledvične ciste, je treba razmisliti o rednem spremljanju s slikanjem in preiskavami urina.

Odrasli bolniki z NSCLC

Kompleksne ledvične ciste zaradi vseh vzrokov je imelo 52 (3 %) od 1.722 odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC, zdravljenih s krizotinibom. Pri nekaterih bolnikih so opazili lokalni vdor cist zunaj ledvic.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah s krizotinibom pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev niso poročali o ledvičnih cistah.

Nevtropenija in levkopenija

Spremljati je treba popolno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko, kot je klinično indicirano, pri čemer morajo biti preiskave pogostejše, če se opazijo abnormalnosti stopnje 3 ali 4 ali če se pojavi povišana telesna temperatura ali okužba. Za bolnike z nenormalnimi izvidi hematoloških laboratorijskih preiskav glejte poglavje 4.2.

Odrasli bolniki z NSCLC

V študijah pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC (n = 1.722) so nevtropenijo stopnje 3 ali 4 opazili pri 212 (12 %) bolnikih, zdravljenih s krizotinibom. Mediani čas do pojava nevtropenije katerekoli stopnje je bil 89 dni. Nevtropenija je bila povezana z zmanjšanjem odmerka ali trajno prekinitvijo zdravljenja pri 3 % oziroma < 1 % bolnikov. V kliničnih študijah krizotiniba se je febrilna nevtropenija pojavila pri manj kot 0,5 % bolnikov.

V študijah pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC (n = 1.722) so levkopenijo stopnje 3 ali 4 opazili pri 48 (3 %) bolnikih, zdravljenih s krizotinibom. Mediani čas do pojava levkopenije katerekoli stopnje je bil 85 dni. Levkopenija je bila povezana z zmanjšanjem odmerka pri < 0,5 % bolnikov, zaradi levkopenije pa zdravljenja s krizotinibom ni trajno prekinil noben bolnik.

V kliničnih študijah krizotiniba pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC so zmanjšanje števila levkocitov in nevtrofilcev do stopnje 3 ali 4 opazili pri 4 % oziroma 13 % bolnikov.

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah s krizotinibom pri 110 pediatričnih bolnikih z različnimi vrstami tumorjev so poročali o nevtropeniji pri 71 % bolnikov, vključno z nevtropenijo stopnje 3 ali 4, ki so jo opazili pri 58 bolnikih (53 %). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 4 bolnikih (3,6 %). O levkopeniji so poročali pri 63 % bolnikov, vključno z levkopenijo stopnje 3 ali 4, ki so jo opazili pri 18 bolnikih (16 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja obsega splošne podporne ukrepe. Antidota za zdravilo XALKORINI.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinske kinaze; oznaka ATC: L01ED01

Mehanizem delovanja

Krizotinib je selektivni zaviralec tirozinske kinaze receptorja ALK (RTK) in njenih onkogenih različic (t.j. ALK-fuzija in izbrane mutacije ALK), ki sodi med t.i. male molekule. Krizotinib je tudi zaviralec receptorjev rastnega dejavnika hepatocitov (HGFR – Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) in receptorjev *d'Origine Nantais* (RON) RTK. Krizotinib je v biokemijskih preskušanjih povzročil od koncentracije odvisno zavrtje aktivnosti kinaze ALK, ROS1 in c-Met in zavrtje fosforilacije ter spremenil od kinaze odvisne fenotipe v preskušanjih na celičnih linijah. Krizotinib je pokazal močno in selektivno aktivnost pri zaviranju rasti in je sprožil apoptozo pri linijah tumorskih celic, pri katerih je prihajalo do s fuzijo ALK povezanih dogodkov, (ki vključujejo z mikrotubuli povezano beljakovino 4 [EML4]-ALK iglokožcev in nukleofozminom [NPM]-ALK), s fuzijo ROS1 povezanih dogodkov ali pa je okrepil mesta *ALK* ali *MET* genov. Krizotinib je pokazal protitumorsko učinkovitost, vključno z izrazito citoredukcijsko protitumorsko aktivnostjo, pri miših s heterolognimi tumorskimi presadki, ki so izrazili ALK fuzijske beljakovine. Protitumorska učinkovitost krizotiniba je bila odvisna od odmerka in je bila povezana s farmakodinamskim zavrtjem fosforilacije ALK fuzijskih beljakovin (vključno z EML4-ALK in NPM-ALK) v tumorjih *in vivo*. Krizotinib je pokazal tudi izrazito protitumorsko aktivnost v študijah na miših s heterolognimi presadki, v katerih so tumorje ustvarili s pomočjo nabora celičnih linij NIH-3T3, proizvedenih za izražanje ključnih fuzij ROS1, odkritih v človeških tumorjih. Protitumorska učinkovitost krizotiniba je bila odvisna od odmerka in povezana z zavrtjem fosforilacije ROS1 *in vivo*. *In vitro* študije na 2 celičnih linijah, pridobljenih iz ALCL (SU-DHL-1 in Karpas-299, ki obe vsebujeta NPM-ALK), so pokazale, da krizotinib lahko inducira apoptozo, pri celicah Karpas-299 pa krizotinib v klinično dosegljivih odmerkih zavira proliferacijo in z ALK-posredovano signalizacijo. Podatki *in vivo*, pridobljeni pri modelu Karpas-299, so pokazali popolno regresijo tumorja pri odmerku 100 mg/kg enkrat na dan.

Klinične študije

Predhodno nezdravljeni ALK-pozitivni napredovali NSCLC – randomizirana študija 3. faze, Študija 1014

Učinkovitost in varnost krizotiniba pri zdravljenju bolnikov z ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC, ki še niso prejeli sistemskega zdravljenja zaradi napredovale bolezni, so dokazali v globalni randomizirani odprti študiji 1014.

Popolna analiza populacije je vključevala 343 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC, ki je bil pred randomizacijo potrjen s fluorescentno hibridizacijo in situ (FISH – Fluorescence In Situ Hybridization): 172 bolnikov je bilo naključno razporejenih v skupino s krizotinibom, 171 bolnikov pa v skupino s kemoterapijo (pemetreksed + karboplatin ali cisplatin; do 6 ciklov zdravljenja).

Demografske značilnosti in značilnosti bolezni v celotni študijski populaciji so bile naslednje:

62 % ženski spol, mediana starost 53 let, izhodiščno telesno stanje po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1 (95 %), 51 % belopolti in 46 % Azijci, 4 % trenutni kadilci, 32 % nekdanji kadilci in 64 % bolniki, ki niso nikoli kadili. Značilnosti bolezni v celotni študijski populaciji so bile: metastatska bolezen pri 98 % bolnikov, 92 % tumorjev bolnikov, histološko razvrščenih med adenokarcinome, in 27 % bolnikov z možganskimi metastazami.

Bolniki so lahko zdravljenje s krizotinibom nadaljevali po napredovanju bolezni glede na merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), če je tako presodil raziskovalec in je imel bolnik še vedno klinično korist. Po objektivnem napredovanju bolezni je zdravljenje vsaj 3 tedne nadaljevalo 65 od 89 (73 %) bolnikov, zdravljenih s krizotinibom, in 11 od 132 (8,3 %) bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo. Bolniki, naključno razporejeni v skupino s kemoterapijo, so lahko prešli na krizotinib, ko se je napredovanje bolezni glede na merila RECIST potrdilo z neodvisnim radiološkim pregledom (IRR – Independent Radiology Review). Poznejše zdravljenje s krizotinibom je prejelo 144 (84 %) bolnikov v skupini s kemoterapijo.

Krizotinib je v primerjavi s kemoterapijo pomembno podaljšal preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression-Free Survival), primarni cilj študije, ki se je ocenil s pregledom IRR. Koristni učinek krizotiniba na PFS je bil konsistenten v vseh podskupinah bolnikov glede na izhodiščne značilnosti, kot so starost, spol, rasa, kadilski status, čas od diagnoze, telesno stanje po ECOG in prisotnost možganskih metastaz. Pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom, je prišlo do številčnega izboljšanja v skupnem preživetju (OS – Overall Survival), vendar to izboljšanje ni bilo statistično pomembno. Podatki o učinkovitosti iz randomizirane študije 3. faze, Študije 1014, so povzeti v preglednici 9, Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS in OS pa sta prikazani na slikah 1 in 2.

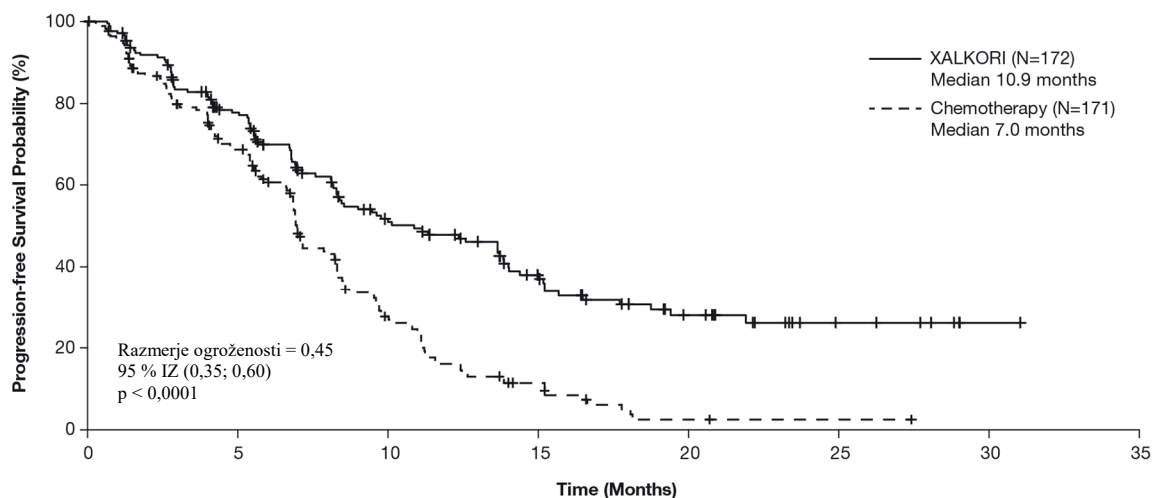
Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti iz randomizirane študije 3. faze, Študije 1014 (analiza celotne populacije) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC*

Merilo odziva	Krizotinib n = 172	Kemoterapija n = 171
Preživetje brez napredovanja (na podlagi IRR)		
Število z dogodkom, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
HR (95 % IZ) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
Vrednost p ^c	< 0,0001	
Celokupno preživetje^d		
Število smrti, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Mediano OS v mesecih (95 % IZ)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95 % IZ) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
Vrednost p ^c	0,0489	
Verjetnost 12-mesečnega preživetja, ^d % (95 % IZ)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Verjetnost 18-mesečnega preživetja, ^d % (95 % IZ)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Verjetnost 48-mesečnega preživetja, ^d % (95 % IZ)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Delež objektivnega odziva (na podlagi IRR)		
Delež objektivnega odziva % (95 % IZ)	74 % (67, 81)	45 % ^e (37, 53)
Vrednost p ^f	< 0,0001	
Trajanje odziva		
Meseci ^g (95 % IZ)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Kratice: IZ = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti, IRR = neodvisni radiološki pregled, n = število bolnikov, NR = ni bila dosežena, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, ORR = delež objektivnega odziva, OS = celokupno preživetje.

- * PFS, delež objektivnega odziva in trajanje odziva so določili na dan zaključka zajema podatkov 30. novembra 2013; OS so določili na datum zadnjega obiska zadnjega bolnika 30. novembra 2016 in temelji na medianem času spremljanja približno 46 mesecev.
- a. Mediani čas PFS je bil 6,9 meseca (95 % IZ: 6,6; 8,3) pri pemtreksedu/cisplatinu (HR = 0,49; vrednost p < 0,0001 za krizotinib v primerjavi s pemtreksedom/cisplatinom) in 7,0 meseca (95 % IZ: 5,9; 8,3) pri pemtreksedu/karboplatinu (HR = 0,45; vrednost p < 0,0001 za krizotinib v primerjavi s pemtreksedom/karboplatinom).
- b. na podlagi Coxove stratificirane analize sorazmernih tveganj
- c. na podlagi stratificiranega testa logrank (1-stranskega)
- d. Posodobljeno na podlagi končne analize OS. Analize OS niso prilagodili glede na morebitne moteče učinke prehoda na krizotinib (144 [84 %] bolnikov v skupini s kemoterapijo se je v nadaljevanju zdravilo s krizotinibom).
- e. ORR je bil pri pemtreksedu/cisplatinu 47 % (95 % IZ: 37, 58) (vrednost p < 0,0001 v primerjavi s krizotinibom), pri pemtreksedu/karboplatinu pa 44 % (95 % IZ: 32, 55) (vrednost p < 0,0001 v primerjavi s krizotinibom).
- f. na podlagi stratificiranega Cochran-Mantel-Haenszelovega testa (2-stranskega)
- g. ocenjeno s Kaplan-Meierjevo metodo

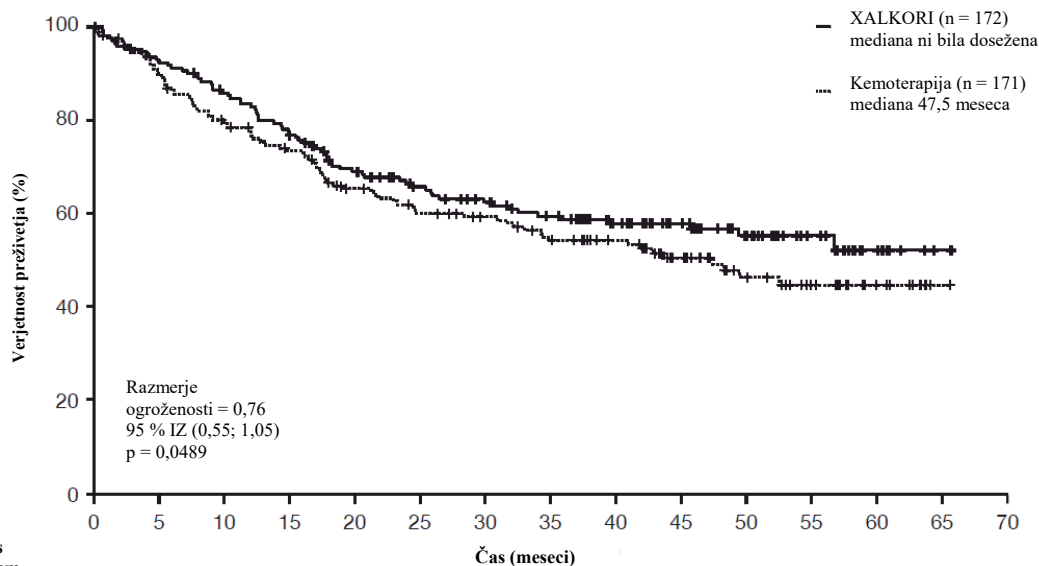
Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez napredovanja (na podlagi IRR) glede na skupino zdravljenja v randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1014 (analiza celotne populacije) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC



Number at Risk		Time (Months)							
XALKORI	172	120	65	38	19	7	1	0	0
Chemotherapy	171	105	36	12	2	1	0	0	0

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, p = vrednost p

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje glede na skupino zdravljenja v randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1014 (analiza celotne populacije) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC



Število s tveganjem		Čas (meseci)														
XALKORI	172	157	144	128	111	98	89	79	65	51	36	20	8	1	0	
Kemoterapija	171	150	131	118	100	89	82	73	63	46	31	21	11	1	0	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, p = vrednost p

Pri bolnikih s predhodno zdravljenimi možganskimi metastazami ob izhodišču je bil mediani intrakranialni čas do napredovanja bolezni (IC-TTP) 15,7 meseca v skupini s krizotinibom (n = 39), v skupini s kemoterapijo pa 12,5 meseca (n = 40) (HR = 0,45 (95 % IZ: 0,19; 1,07), 1-stranska vrednost p = 0,0315). Bolniki brez možganskih metastaz ob izhodišču v skupini s krizotinibom

(n = 132) ali kemoterapijo (n = 131) niso dosegli medianega IC-TTP (HR = 0,69 (95 % IZ: 0,33; 1,45), 1-stranska vrednost p = 0,1617).

Podatke o simptomih in splošni kakovosti življenja, o katerih so poročali bolniki, so zbrali s pomočjo vprašalnika EORTC QLQ-C30 in njegovega modula za pljučnega raka (EORTC QLQ-LC13). Ob izhodišču in vsaj enem obisku po izhodišču je vprašalnika EORTC QLQ-C30 in LC13 izpolnilo 166 bolnikov v skupini s krizotinibom in 163 bolnikov v skupini s kemoterapijo. V skupini s krizotinibom so v primerjavi s skupino s kemoterapijo opazili pomembno večje izboljšanje splošne kakovosti življenja (skupna razlika spremembe od izhodišča 13,8; vrednost p < 0,0001).

Čas do poslabšanja (TTD – Time to Deterioration) so vnaprej opredelili kot prvi pojav povečanja rezultata simptomov bolečine v prsnem košu, kašlja ali dispneje za ≥ 10 točk od izhodišča, kar so ocenili z vprašalnikom EORTC QLQ-LC13.

Krizotinib je izboljšal simptome, tako da je pomembno podaljšal TTD v primerjavi s kemoterapijo (mediana 2,1 meseca v primerjavi z 0,5 meseca; HR = 0,59; 95 % IZ: 0,45; 0,77; po Hochbergu prilagojen test logrank, 2-stranska vrednost p = 0,0005).

Predhodno zdravljeni ALK-pozitivni napredovali NSCLC – randomizirana študija 3. faze, Študija 1007

Učinkovitost in varnost krizotiniba pri zdravljenju bolnikov z ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC, ki so predhodno prejeli sistematsko zdravljenje napredovale bolezni, so dokazali v globalni, randomizirani, odprti Študiji 1007.

V analizo celotne populacije so vključili 347 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC, ki so ga pred randomizacijo določili s testom FISH. V skupino s krizotinibom so naključno razporedili 173 bolnikov, v skupino s kemoterapijo pa 174 bolnikov (pemetreksed ali docetaksel). Demografske značilnosti in značilnosti bolezni v celotni študijski populaciji so bile naslednje: 56 % ženski spol, mediana starost 50 let, izhodiščno telesno stanje po ECOG 0 (39 %) ali 1 (52 %), 52 % belopolti in 45 % Azijci, 4 % trenutni kadilci, 33 % nekdanji kadilci, 63 % bolniki, ki niso nikoli kadili, 93 % metastatski primeri in 93 % tumorjev bolnikov, histološko razvrščenih med adenokarcinome.

Bolniki so lahko zdravljenje nadaljevali po napredovanju bolezni, opredeljenem z merili RECIST, če je tako presodil raziskovalec in je bolnik še vedno imel klinično korist. Osemindeset od 84 (69 %) bolnikov, zdravljenih s krizotinibom, in 17 od 119 (14 %) bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, je zdravljenje nadaljevalo vsaj 3 tedne po objektivnem napredovanju bolezni. Bolniki, naključno razporejeni v skupino s kemoterapijo, so lahko prešli na krizotinib, ko se je napredovanje bolezni glede na merila RECIST potrdilo s pregledom IRR.

Krizotinib je v primerjavi s kemoterapijo pomembno podaljšal PFS, primarni cilj študije, kar se je ocenjevalo z IRR. Koristni učinek krizotiniba na PFS je bil konsistenten v vseh podskupinah bolnikov glede na izhodiščne značilnosti, kot so starost, spol, rasa, status kajenja, čas od diagnoze, stanje zmogljivosti po ECOG, prisotnost možganskih metastaz in predhodno zdravljenje z zaviralci tirozinske kinaze EGFR.

Podatki o učinkovitosti iz Študije 1007 so povzeti v preglednici 10, Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS in OS pa sta prikazani na slikah 3 oziroma 4.

Preglednica 10. Rezultati učinkovitosti iz randomizirane študije 3. faze, Študije 1007 (celotna populacija za analizo) pri bolnikih s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC*

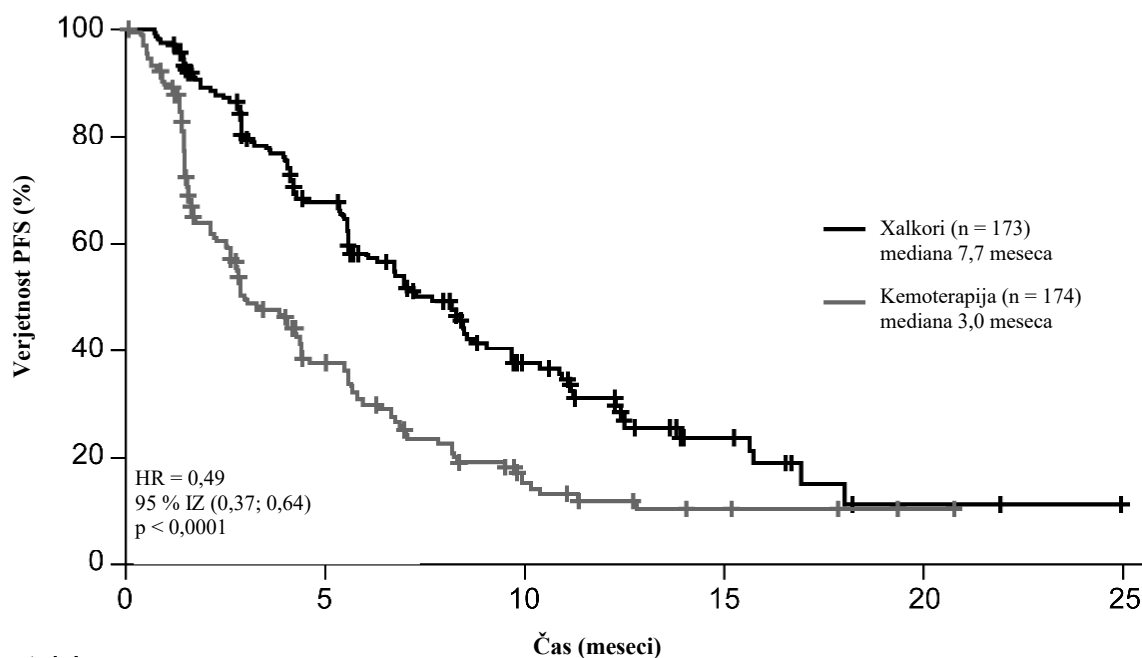
Merilo odziva	krizotinib n = 173	kemoterapija n = 174
Preživetje brez napredovanja bolezni, PFS (na podlagi IRR)		
Število z dogodkom, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Vrsta dogodka, n (%)		
Napredujoča bolezen	84 (49 %)	119 (68 %)
Smrt brez objektivnega napredovanja	16 (9 %)	8 (5 %)
Mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95 % IZ) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
vrednost p ^c	< 0,0001	
Celokupno preživetje, OS^d		
Število smrti, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Mediano OS v mesecih (95 % IZ)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95 % IZ) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
vrednost p ^c	0,1145	
Verjetnost 6-mesečnega preživetja ^e , % (95 % IZ)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Verjetnost 1-letnega preživetja ^e , % (95 % IZ)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Delež objektivnega odziva (na podlagi IRR)		
Delež objektivnega odziva (ORR) % (95 % IZ)	65 % (58, 72)	20 % ^f (14, 26)
vrednost p ^g	< 0,0001	
Trajanje odziva		
Mediana ^e , meseci (95 % IZ)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Kratice: IZ = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti, IRR = neodvisni radiološki pregled, n = število bolnikov, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, ORR = delež objektivnega odziva, OS = celokupno preživetje.

* PFS, delež objektivnega odziva in trajanje odziva so določili na dan zaključka zajema podatkov 30. marca 2012; OS so določili na dan zaključka zajema podatkov 31. avgusta 2015.

- Mediani čas PFS je bil 4,2 meseca (95 % IZ: 2,8; 5,7) pri pemetreksedu (HR = 0,59, vrednost p = 0,0004 za zdravlilo XALKORI v primerjavi s pemetreksedom) in 2,6 meseca (95 % IZ: 1,6; 4,0) pri docetakselu (HR = 0,30, vrednost p < 0,0001 za krizotinib v primerjavi z docetakselom).
- na podlagi Coxove analize, stratificirane glede na razmerje ogroženosti
- na podlagi stratificiranega testa logrank (1-stranskega)
- Posodobljeno na podlagi končne analize OS. Končne analize OS niso prilagodili glede na morebitne moteče učinke prehoda na krizotinib (poznejše zdravljenje s krizotinibom je prejelo 154 [89 %] bolnikov).
- ocenjeno s Kaplan-Meierjevo metodo
- ORR je bil 29 % (95 % IZ: 21, 39) pri pemetreksedu (vrednost p < 0,0001 v primerjavi s krizotinibom) in 7 % (95 % IZ: 2, 16) pri docetakselu (vrednost p < 0,0001 v primerjavi s krizotinibom).
- na podlagi stratificiranega Cochran-Mantel-Haenszelovega testa (2-stranskega)

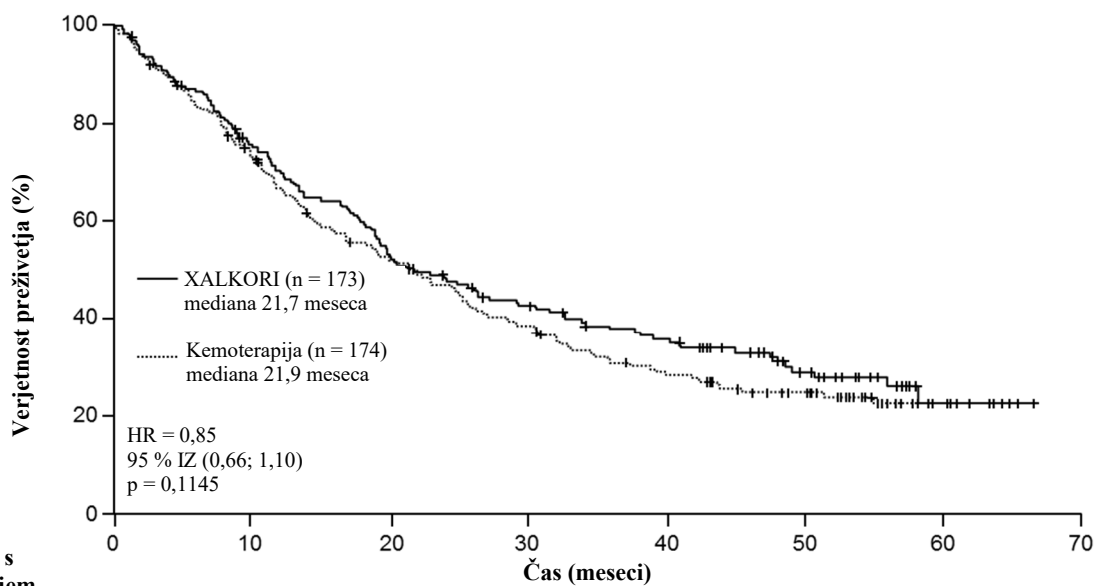
Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS (na podlagi IRR) za obe skupini zdravljenja v randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1007 (analiza celotne populacije) pri bolnikih s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC



Število s tveganjem						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Kemoterapija	174	49	15	4	1	0

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, p = vrednost p

Slika 4. Kaplan-Meierjeva krivulja za OS za obe skupini zdravljenja v randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1007 (analiza celotne populacije) pri bolnikih s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC



Število s tveganjem							
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6
Kemoterapija	174	124	85	63	45	29	4

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, p = vrednost p

V randomizirano študijo 3. faze, Študijo 1007, so vključili 52 bolnikov, zdravljenih s krizotinibom, in 57 bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, s predhodno zdravljenimi ali nezdravljenimi asimptomatskimi možganskimi metastazami. Delež nadzora intrakranialne bolezni (IC-DCR – Intracranial Disease Control Rate) po 12 tednih je bil 65 % v skupini s krizotinibom in 46 % v skupini s kemoterapijo.

Podatke o simptomih in splošni kakovosti življenja, o katerih so poročali bolniki, so ob izhodišču in (1. dan 1. cikla) in 1. dan vsakega poznejšega cikla zdravljenja zbrali s pomočjo vprašalnika EORTC QLQ-C30 in njegovega modula za pljučnega raka (EORTC QLQ-LC13). Vprašalnika EORTC QLQ-C30 in LC-13 je na začetku študije in ob vsaj enem obisku po začetku izpolnilo skupno 162 bolnikov v skupini s krizotinibom in 151 bolnikov v skupini s kemoterapijo.

Krizotinib je koristno učinkoval na simptome, saj je pomembno podaljšal čas do njihovega poslabšanja (mediana 4,5 meseca v primerjavi z 1,4 meseca) – merjeno s simptomi bolečine v prsnem košu, dispneje ali kašlja, o katerih so poročali bolniki – v primerjavi s kemoterapijo (HR 0,50; 95 % IZ: 0,37; 0,66; po Hochbergu prilagojen log-rank, 2-stranska vrednost $p < 0,0001$).

Krizotinib je povzročil znatno večje izboljšanje od začetka študije pri alopeciji (cikli od 2 do 15; vrednost $p < 0,05$), kašlju (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,0001$), dispneji (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,0001$), hemoptizi (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,05$), bolečini v roki ali rami (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,0001$), bolečini v prsnem košu (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,0001$) ter bolečini v drugih delih telesa (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,05$) v primerjavi s kemoterapijo. Krizotinib je povzročil znatno manjše poslabšanje od začetka študije pri periferni nevropatiji (cikli od 6 do 20; vrednost $p < 0,05$), disfagiji (cikli od 5 do 11; vrednost $p < 0,05$) in bolečinah v ustih (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,05$) v primerjavi s kemoterapijo.

Krizotinib je povzročil koristne učinke na splošno kakovost življenja, z znatno večjim izboljšanjem od začetka študije v skupini s krizotinibom v primerjavi s skupino s kemoterapijo (cikli od 2 do 20; vrednost $p < 0,05$).

Študiji ALK-pozitivnega napredovalega NSCLC z eno skupino

Samostojno uporabo krizotiniba pri zdravljenju ALK-pozitivnega napredovalega NSCLC so raziskovali v 2 mednarodnih študijah z eno skupino bolnikov (Študiji 1001 in 1005). Izmed bolnikov, vključenih v ti študiji, so spodaj opisani bolniki prejeli predhodno sistemsko zdravljenje za lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen. Primarni, na učinkovitost nanašajoči se opazovani dogodek v obeh študijah je bil delež objektivnega odziva (ORR – Objective Response Rate) po merilih RECIST.

V Študijo 1001 je bilo na dan zaključka zajema podatkov za analizo PFS in ORR vključenih skupno 149 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC, vključno s 125 bolniki s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC. Demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile naslednje: 50 % žensk, mediana starost 51 let, izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 0 (32 %) ali 1 (55 %), 61 % belcev in 30 % Azijcev, manj kot 1 % trenutnih kadilcev, 27 % nekdanjih kadilcev in 72 % bolnikov, ki niso nikoli kadili, metastatska bolezen pri 94 % bolnikov, 98 % tumorjev je bilo histološko razvrščenih med adenokarcinome. Mediano trajanje zdravljenja je znašalo 42 tednov.

V Študiji 1005 je bilo na dan zaključka zajema podatkov s krizotinibom za analizo PFS in ORR zdravljenih skupno 934 bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC. Demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile naslednje: 57 % žensk, mediana starost 53 let, izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 0/1 (82 %) ali 2/3 (18 %), 52 % belcev in 44 % Azijcev, 4 % trenutnih kadilcev, 30 % nekdanjih kadilcev, 66 % bolnikov, ki niso nikoli kadili, metastatska bolezen pri 92 % bolnikov in 94 % tumorjev histološko razvrščenih med adenokarcinome. Mediano trajanje zdravljenja pri teh bolnikih je bilo 23 tednov. Raziskovalec se je lahko odločil, da bo bolnik nadaljeval predpisano zdravljenje tudi po napredovanju bolezni, opredeljenem z merili RECIST. Sedemdeset od 106 (73 %) bolnikov je po objektivnem napredovanju bolezni vsaj 3 tedne nadaljevalo zdravljenje s krizotinibom.

Podatki o učinkovitosti iz Študij 1001 in 1005 so povzeti v preglednici 11.

Preglednica 11. Rezultati o učinkovitosti zdravljenja ALK-pozitivnega napredovalega NSCLC iz Študij 1001 in 1005

Merilo učinkovitosti	Študija 1001	Študija 1005
	n = 125 ^a	n = 765 ^a
Objektivni odziv na zdravljenje ^b [% (95 % IZ)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Čas do odziva tumorja na zdravljenje [mediana (območje)] v tednih	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3, 49)
Trajanje odziva ^c [mediana (95 % IZ)] v tednih	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36, 54)
Preživetje brez napredovanja bolezni ^c [mediana (95 % IZ)] v mesecih	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^d
	n = 154^e	n = 905^e
Število smrti, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Celokupno preživetje ^c (mediana (95 % IZ)), meseci	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Kratica: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni

- na dan zaključka zajema podatkov 1. junija 2011 (Študija 1001) in 15. februarja 2012 (Študija 1005)
- V Študiji 1001 ni bilo mogoče oceniti treh bolnikov, v Študiji 1005 pa 42 bolnikov.
- ocenjeno z uporabo Kaplan-Meierjeve metode
- V analizo varnosti so vključili podatke za PFS iz Študije 1005 pri 807 bolnikih, ki so jih identificirali s preiskavo FISH (na dan zaključka zajema podatkov 15. februarja 2012).
- na dan zaključka zajema podatkov 30. novembra 2013

ROS1-pozitivni napredovali NSCLC

Samostojno uporabo krizotiniba pri zdravljenju ROS1-pozitivnega napredovalega NSCLC so raziskovali v multicentrični mednarodni Študiji 1001 z eno skupino bolnikov. Študija je na dan zaključka zajema podatkov vključevala skupno 53 bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC, vključno s 46 bolniki s predhodno zdravljenim ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC in omejenim številom bolnikov (n = 7), ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja. Primarni, na učinkovitost nanašajoči se opazovani dogodek je bil ORR po merilih RECIST. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas do odziva tumorja na zdravljenje (TTR – Time to Tumour Response), trajanje odziva (DoR – Duration of Response), PFS in OS. Bolniki so prejeli krizotinib v odmerku 250 mg peroralno dvakrat na dan.

Demografske značilnosti so bile naslednje: 57 % žensk, mediana starost 55 let, izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1 (98 %) ali 2 (2 %), 57 % belcev in 40 % Azijcev, 25 % nekdanjih kadilcev in 75 % bolnikov, ki niso nikoli kadili. Značilnosti bolezni so bile naslednje: 94 % metastatski primeri, 96 % histološko razvrščenih med adenokarcinome in 13 % brez predhodnega sistemskega zdravljenja metastatske bolezni.

V Študiji 1001 so morali imeti bolniki ROS1-pozitivni napredovali NSCLC pred pričetkom sodelovanja v klinični študiji. Pri večini bolnikov so ROS1-pozitivni napredovali NSCLC potrdili s preiskavo FISH. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 22,4 meseca (95 % IZ: 15,0; 35,9). Bilo je 6 popolnih in 32 delnih odzivov za 72 % ORR (95 % IZ: 58 %, 83 %). Mediano DoR je bilo 24,7 meseca (95 % IZ: 15,2; 45,3). Petdeset odstotkov objektivnih odzivov tumorjev na zdravljenje so dosegli v prvih 8 tednih zdravljenja. Mediano PFS na dan zaključka zajema podatkov je bilo 19,3 meseca (95 % IZ: 15,2; 39,1). Mediano OS na dan zaključka zajema podatkov je bilo 51,4 meseca (95 % IZ: 29,3; NR).

Podatki o učinkovitosti zdravljenja bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC iz Študije 1001 so povzeti v preglednici 12.

Preglednica 12. Rezultati o učinkovitosti zdravljenja ROS1-pozitivnega napredovalega NSCLC iz Študije 1001

Merilo učinkovitosti	Študija 1001
	n = 53 ^a
Objektivni odziv na zdravljenje [% (95 % IZ)]	72 (58, 83)
Čas do odziva tumorja na zdravljenje [mediana (območje)] v tednih	8 (4, 104)
Trajanje odziva ^b [mediana (95 % IZ)] v mesecih	24,7 (15,2; 45,3)
Preživetje brez napredovanja boleznib [mediana (95 % IZ)] v mesecih	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [mediana (95 % IZ)] v mesecih	51,4 (29,3, NR)

Kratice: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, NR = ni bilo doseženo; OS = celokupno preživetje OS temelji na medianem času spremljanja približno 63 mesecev.

a. na dan zaključka zajema podatkov 30. junija 2018

b. ocenjeno z uporabo Kaplan-Meierjeve metode

Histološka preiskava, ki ne nakazuje adenokarcinoma

V randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1014 in 1007, je bilo vključenih 21 bolnikov s prehodno nezdravljenim oziroma 12 bolnikov s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC, ki glede na histologijo ni bil adenokarcinom. Podskupine v teh študijah so bile premajhne za zanesljive zaključke. Treba je omeniti, da v Študijo 1007 v skupino s krizotinibom ni bil vključen noben bolnik s histologijo SCC, v študijo 1014 pa noben bolnik s SCC, saj se je za primerjavo uporabljal režim na podlagi pemetrekseda.

Na voljo so podatki za 45 bolnikov s predhodno zdravljenim NSCLC, ki glede na histologijo ni bil adenokarcinom (vključno z 22 bolniki s SCC), pri katerih je bilo v Študiji 1005 odziv na zdravljenje mogoče ovrednotiti. Delne odzive so opazili pri 20 od 45 bolnikov z NSCLC, ki ni adenokarcinom, kar je predstavljalo 44 % ORR, in 9 od 22 bolnikov z NSCLC SCC, kar je predstavljalo 41 % ORR, to pa je bilo manj od ORR, o katerem so za vse bolnike poročali v Študiji 1005 (54 %).

Ponovno zdravljenje s krizotinibom

Podatki o varnosti in učinkovitosti ponovnega zdravljenja s krizotinibom pri bolnikih, ki so prejeli krizotinib pri prejšnjih izbirah zdravljenja, niso na voljo.

Starejši bolniki

V randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1014, je bilo 22 (13 %) bolnikov od 171 bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC, zdravljenih s krizotinibom, starih 65 let ali več, v skupini, ki je prešla s kemoterapije, pa je bilo 26 (24 %) bolnikov od 109 bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC, zdravljenih s krizotinibom, starih 65 let in več. Izmed 172 bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC, zdravljenih s krizotinibom v randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1007, jih je bilo 27 (16 %) starih 65 let ali več. Izmed 154 in 1.063 bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC v Študijah 1001 in 1005 z eno skupino bolnikov jih je bilo 22 (14 %) oziroma 173 (16 %) starih 65 let ali več. Pri bolnikih z ALK-pozitivnim NSCLC je bila pogostnost neželenih učinkov na splošno podobna pri bolnikih < 65 let in bolnikih ≥ 65 let, z izjemo edema in zaprtosti, o katerih so v Študiji 1014 pogosteje (≥ 15 % razlika) poročali pri bolnikih ≥ 65 let, zdravljenih s krizotinibom. Noben bolnik v skupini s krizotinibom v randomiziranih študijah 3. faze, Študiji 1007 in 1014, ter enoskupinski Študiji 1005 ni bil star ≥ 85 let. V enoskupinski Študiji 1001 je bil en bolnik z ALK-pozitivnim NSCLC od 154 bolnikov starejši od 85 let (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2). Izmed 53 bolnikov z ROS1-pozitivnim NSCLC v enoskupinski Študiji 1001 jih je bilo 15 (28 %) starih 65 let ali več. V Študiji 1001 ni bilo ROS1-pozitivnih bolnikov, starejših od 85 let.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost krizotiniba so dokazali pri pediatričnih bolnikih z recidivnim ali refraktarnim sistemskim ALK-pozitivnim ALCL, starih od 3 do < 18 let, oziroma z neresektabilnim, recidivnim ali refraktarnim ALK-pozitivnim IMT, starih od 2 do < 18 let (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podatkov o varnosti ali učinkovitosti zdravljenja s krizotinibom pri pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim ALCL, mlajših od 3 let, ali pediatričnih bolnikih z ALK-pozitivnim IMT, mlajših od 2 let, ni. Pediatrične bolnike je treba pred predpisovanjem krizotiniba oceniti glede njihove sposobnosti, da pogoltnejo cele kapsule. S krizotinibom se lahko zdravijo tisti pediatrični bolniki (starost od ≥ 6 do < 18 let), ki lahko pogoltnejo cele kapsule krizotiniba.

Pediatrični bolniki z ALK-pozitivnim ALCL (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Samostojno uporabo krizotiniba pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z recidivnim ali refraktarnim sistemskim ALK-pozitivnim ALCL so raziskovali v Študiji 0912 (n = 22). Vsi vključeni bolniki so prejeli predhodno sistemsko zdravljenje za svojo bolezen: 14 jih je imelo 1 predhodno linijo sistemskega zdravljenja, 6 jih je imelo 2 predhodni liniji sistemskega zdravljenja in 2 sta imela več kot 2 predhodni liniji sistemskega zdravljenja. Od 22 bolnikov, vključenih v Študijo 0912, so pri 2 predhodno opravili presaditev kostnega mozga. Klinični podatki o pediatričnih bolnikih, pri katerih po zdravljenju s krizotinibom opravijo presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplant), trenutno niso na voljo. Bolnike s primarnimi ali metastatskimi tumorji osrednjega živčevja so izključili iz študije. Dvaindvajset (22) bolnikov, vključenih v Študijo 0912, je prejelo krizotinib v začetnem odmerku bodisi 280 mg/m² (16 bolnikov) ali 165 mg/m² (6 bolnikov) dvakrat na dan. Opazovani dogodki učinkovitosti v Študiji 0912 so vključevali ORR, TTR in DoR, skladno z neodvisnim pregledom. Mediani čas spremljanja je bil 5,5 meseca.

Demografske značilnosti so bile naslednje: 23 % žensk, mediana starost 11 let, 50 % belcev in 9 % Azijcev. Izhodiščno stanje zmogljivosti po oceni stanja zmogljivosti za igranje po Lanskem (Lansky Play Score) (bolniki ≤ 16 let) in oceni stanja zmogljivosti po Karnofskem (Karnofsky Performance Score) (bolniki > 16 let) je bilo 100 (50 % bolnikov) oziroma 90 (27 % bolnikov). Starost vključenih bolnikov je bila naslednja: 4 bolniki od 3 do < 6 let, 11 bolnikov od 6 do < 12 let in 7 bolnikov od 12 do < 18 let. V študijo niso vključili bolnikov, mlajših od 3 let.

Podatki o učinkovitosti po oceni neodvisnega odbora za pregled so navedeni v preglednici 13.

Preglednica 13. Rezultati o učinkovitosti zdravljenja sistemskega ALK-pozitivnega ALCL iz Študije 0912

Merilo učinkovitosti^a	n = 22^b
ORR, [% (95 % IZ)] ^c	86 (67; 95)
Popolni odziv, n (%)	17 (77)
Delni odziv, n (%)	2 (9)
TTR ^d	
Mediana (razpon) v mesecih	0,9 (0,8; 2,1)
DoR ^{d,e}	
Mediana (razpon) v mesecih	3,6 (0,0; 15,0)

Kratice: IZ = interval zaupanja; DoR = trajanje odziva; n = število bolnikov; ORR = delež objektivnega odziva; TTR = čas do odziva tumorja na zdravljenje.

- Po oceni neodvisnega odbora za pregled z uporabo meril odziva po klasifikaciji Lugano.
- Na dan zaključka zajema podatkov 19. januarja 2018.
- 95% IZ po Wilsonovi metodi ocenjevanja.
- Ocenjeno s pomočjo opisne statistike.
- Pri 10 od 19 (53 %) bolnikov so po doseženem objektivnem odzivu opravili presaditev krvotvornih matičnih celic. Podatki o DoR pri bolnikih, pri katerih so opravili presaditev, so bili krnjeni v času njihove zadnje ocene tumorja pred presaditvijo.

Pediatrični bolniki z ALK-pozitivnim IMT (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Samostojno uporabo krizotiniba pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z nere-sektabilnim, recidivnim ali refraktarnim ALK-pozitivnim IMT so raziskovali v Študiji 0912 (n = 14). Večina vključenih bolnikov (12 od 14) je imela kirurški poseg (8 bolnikov) ali je prejela predhodno sistemsko zdravljenje (7 bolnikov; 5 jih je imelo 1 predhodno linijo systemskega zdravljenja, 1 je imel 2 predhodni liniji systemskega zdravljenja in 1 je imel več kot 2 predhodni liniji systemskega zdravljenja) za svojo bolezen. Bolnike s primarnimi ali metastatskimi tumorji osrednjega živčevja so izključili iz študije. Štirinajst (14) bolnikov, vključenih v Študijo 0912, je prejelo krizotinib v začetnem odmerku 280 mg/m² (12 bolnikov), 165 mg/m² (1 bolnik) ali 100 mg/m² (1 bolnik) dvakrat na dan. Opazovani dogodki učinkovitosti v Študiji 0912 so vključevali ORR, TTR in DoR, skladno z neodvisnim pregledom. Mediani čas spremljanja je bil 17,6 meseca.

Demografske značilnosti so bile naslednje: 64 % žensk, mediana starost 6,5 leta, 71 % belcev. Izhodiščno stanje zmogljivosti po oceni stanja zmogljivosti za igranje po Lanskem (Lansky Play Score) (bolniki ≤ 16 let) in oceni stanja zmogljivosti po Karnofskem (Karnofsky Performance Score) (bolniki > 16 let) je bilo 100 (71 % bolnikov) oziroma 90 (14 % bolnikov) oziroma 80 (14 % bolnikov). Starost vključenih bolnikov je bila naslednja: 4 bolniki od 2 do < 6 let, 8 bolnikov od 6 do < 12 let in 2 bolnika od 12 do < 18 let. V študijo niso vključili bolnikov, mlajših od 2 let.

Podatki o učinkovitosti po oceni neodvisnega odbora za pregled so navedeni v preglednici 14.

Preglednica 14. Rezultati o učinkovitosti zdravljenja ALK-pozitivnega IMT iz Študije 0912

Merilo učinkovitosti ^a	n = 14 ^b
ORR, [% (95 % IZ)] ^c	86 (60; 96)
Popolni odziv, n (%)	5 (36)
Delni odziv, n (%)	7 (50)
TTR ^d	
Mediana (razpon) v mesecih	1,0 (0,8; 4,6)
DoR ^{d,e}	
Mediana (razpon) v mesecih	14,8 (2,8; 48,9)

Kratice: IZ = interval zaupanja; DoR = trajanje odziva; n = število bolnikov; ORR = delež objektivnega odziva; TTR = čas do odziva tumorja na zdravljenje.

- Po oceni neodvisnega odbora za pregled z uporabo meril odziva po klasifikaciji Lugano.
- Na dan zaključka zajema podatkov 19. januarja 2018.
- 95% IZ po Wilsonovi metodi ocenjevanja.
- Ocenjeno s pomočjo opisne statistike.
- Pri nobenem od 12 bolnikov z objektivnim odzivom tumorja na zdravljenje ni prišlo do nadaljnjega napredovanja bolezni; njihovi podatki o DoR so bili krnjeni v času zadnje ocene tumorja.

Pediatrični bolniki z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom XALKORI za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju NSCLC (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju enkratnega odmerka na tešče se krizotinib absorbira z medianim časom do dosega največjih koncentracij 4 do 6 ur. Ob jemanju zdravila dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 15 dneh. Ugotovili so, da absolutna biološka uporabnost krizotiniba po jemanju enkratnega 250 mg peroralnega odmerka znaša 43 %.

Ko so 250 mg enkratni odmerki zdravila dali zdravim prostovoljcem, je obrok hrane z velikim deležem maščob zmanjšal vrednost AUC_{inf} in C_{max} krizotiniba za približno 14 %. Krizotinib se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Geometrična srednja vrednost volumna porazdelitve (V_{ss}) krizotiniba je po intravenskem dajanju 50 mg odmerka znašala 1.772 l, kar nakazuje obsežno porazdelitev v tkiva iz plazme.

Delež vezave krizotiniba na beljakovine v plazmi pri ljudeh *in vitro* znaša 91 % in je neodvisen od koncentracije zdravila. *In vitro* študije kažejo, da je krizotinib substrat za P-glikoprotein (P-gp).

Biotransformacija

In vitro študije so pokazale, da so bili encimi CYP3A4/5 najpomembnejši encimi, ki so sodelovali pri izločanju krizotiniba iz telesa s presnovo. Najpomembnejši presnovni poti pri ljudeh sta bili oksidacija piperidinske verige do krizotinib laktama in *O*-dealkilacija, s poznejšo fazo 2 konjugacije *O*-dealkiliranih presnovkov.

In vitro študije na humanih jetrnih mikrosomih so pokazale, da je krizotinib od časa odvisen zaviralec CYP2B6 in CYP3A (glejte poglavje 4.5). *In vitro* študije so pokazale, da je malo verjetno, da bi zaradi zavrtja presnavljanja zdravil, ki so substrati za CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6, pri katerem sodeluje krizotinib, prišlo do kliničnih interakcij zdravilo-zdravilo.

In vitro študije so pokazale, da je krizotinib šibek zaviralec UGT1A1 in UGT2B7 (glejte poglavje 4.5). Vendar so *in vitro* študije pokazale, da je malo verjetno, da bi zaradi zavrtja presnavljanja zdravil, ki so substrati za UGT1A4, UGT1A6 ali UGT1A9, pri katerem sodeluje krizotinib, prišlo do kliničnih interakcij zdravilo-zdravilo.

In vitro študije na humanih hepatocitih so pokazale, da je malo verjetno, da bi zaradi indukcije presnavljanja zdravil, ki so substrati za CYP1A2, pri kateri sodeluje krizotinib, prišlo do kliničnih interakcij zdravilo-zdravilo.

Izločanje

Po enkratnih odmerkih krizotiniba je navidezni končni razpolovni čas izločanja krizotiniba iz plazme pri bolnikih znašal 42 ur.

Po dajanju enkratnega 250 mg radioaktivno označenega odmerka krizotiniba zdravim osebam so 63 % oziroma 22 % danega odmerka ugotovili v blatu oziroma urinu. Delež nespremenjenega krizotiniba je v blatu znašal približno 53 % danega odmerka, v urinu pa 2,3 %.

Sočasna uporaba skupaj z zdravili, ki so substrati transporterjev

Krizotinib je zaviralec P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Torej bi lahko povzročil povečanje plazemskih koncentracij sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati P-gp (glejte poglavje 4.5).

Krizotinib je zaviralec OCT1 in OCT2 *in vitro*. Torej bi lahko povzročil povečanje plazemskih koncentracij sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati OCT1 ali OCT2 (glejte poglavje 4.5).

In vitro krizotinib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral humanih jetrnih privzemnih polipeptidnih prenašalcev organskih anionov (OATP)1B1 ali OATP1B3 ali ledvičnih privzemnih prenašalcev organskih anionov (OAT)1 ali OAT3. Zato je malo verjetno, da bi zaradi zavrtja jetrnega ali ledvičnega privzema zdravil, ki so substrati teh prenašalcev, pri katerem sodeluje krizotinib, prišlo do kliničnih interakcij zdravilo-zdravilo.

Učinek na druge prenašalne beljakovine

In vitro krizotinib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviralec BSEP.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Okvara jeter

Krizotinib se obsežno presnavlja v jetrih. Bolnike z blago (ali vrednost AST > ZMN in vrednost skupnega bilirubina \leq ZMN ali katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > ZMN, vendar \leq 1,5-kratnik ZMN), zmerno (katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > 1,5-kratnik ZMN in \leq 3-kratnik ZMN) ali hudo (katerakoli vrednost AST in vrednost skupnega bilirubina > 3-kratnik ZMN) okvaro jeter ali z normalnim (vrednost AST in skupnega bilirubina \leq ZMN) delovanjem jeter, ki so bili ujemajoči se kontrolni preskušanci za blago ali zmerno okvaro jeter, so vključili v odprto, nerandomizirano klinično študijo (Študija 1012) na podlagi klasifikacije NCI.

Po jemanju krizotiniba v odmerku 250 mg dvakrat na dan so bolniki z blago okvaro jeter ($n = 10$) dosegli podobno sistemsko izpostavljenost krizotinibu v stanju dinamičnega ravnovesja kot bolniki z normalnim delovanjem jeter ($n = 8$), z razmerjem geometričnih sredin 91,1 % za površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa kot dnevno izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{daily}) in 91,2 % za C_{maks} . Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje začetnega odmerka ni priporočeno.

Po jemanju krizotiniba v odmerku 200 mg dvakrat na dan so bolniki z zmerno okvaro jeter ($n = 8$) dosegli večjo sistemsko izpostavljenost krizotinibu kot bolniki z normalnim delovanjem jeter ($n = 9$) pri enaki ravni odmerka, z razmerjem geometričnih sredin 150 % za AUC_{daily} in 144 % za C_{maks} . Vendar pa je bila sistemsko izpostavljenost krizotinibu pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pri odmerku 200 mg dvakrat na dan primerljiva izpostavljenosti, ki so jo opazili pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter pri odmerku 250 mg dvakrat na dan, z razmerjem geometričnih sredin 114 % za AUC_{daily} in 109 % za C_{max} .

Vrednosti parametrov sistemske izpostavljenosti krizotinibu, AUC_{daily} in C_{max} , so pri bolnikih s hudo okvaro jeter ($n = 6$), ki so prejeli krizotinib v odmerku 250 mg enkrat na dan, znašale približno 64,7 % oziroma 72,6 % vrednosti teh parametrov pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, ki so prejeli odmerek 250 mg dvakrat na dan.

Pri uporabi krizotiniba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je priporočljiva prilagoditev odmerka krizotiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Bolniki z blago ($60 \leq$ očistek kreatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) in zmerno ($30 \leq CL_{cr}$ < 60 mL/min) okvaro ledvic so bili vključeni v enoskupinski študiji 1001 in 1005. Vpliv delovanja ledvic so ocenili z vrednostjo CL_{cr} ob najmanjši koncentraciji krizotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{trough, ss}$). V študiji 1001 je bilo prilagojeno geometrično povprečje plazemske $C_{trough, ss}$ pri bolnikih z blago ($n = 35$) in zmerno ($n = 8$) okvaro ledvic 5,1 % in 11 % večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V študiji 1005 je bilo prilagojeno geometrično povprečje $C_{trough, ss}$ krizotiniba pri bolnikih z blago ($n = 191$) in zmerno ($n = 65$) okvaro ledvic 9,1 % in 15 % večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Poleg tega je populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz študij 1001, 1005 in 1007 pokazala, da CL_{cr} nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko krizotiniba. Zaradi majhnega povečanja izpostavljenosti krizotinibu (5 %-15 %) prilagajanje začetnega odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni priporočeno.

Po enkratnem 250 mg odmerku pri osebah s hudo okvaro ledvic (CL_{cr} < 30 mL/min), ki ni zahtevala peritonealne dialize ali hemodialize, se je AUC_{inf} krizotiniba v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic povečala za 79 %, C_{max} pa za 34 %. Pri uporabi krizotiniba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki ne potrebujejo peritonealne dialize ali hemodialize, je odmerek krizotiniba priporočljivo prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija za bolnike z rakom

Pri režimu odmerjanja 280 mg/m² dvakrat na dan (približno 2-kratnik priporočenega odmerka pri odraslih) je opažena koncentracija krizotiniba pred dajanjem odmerka (C_{trough}) v stanju dinamičnega ravnovesja podobna ne glede na kvartile telesne mase. Opažena srednja vrednost C_{trough} v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih pri 280 mg/m² dvakrat na dan je 482 ng/ml, medtem ko je bila opažena srednja vrednost C_{trough} v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih bolnikih z rakom pri 250 mg dvakrat na dan v različnih kliničnih študijah od 263 do 316 ng/ml.

Starost

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov iz Študij 1001, 1005 in 1007 starost nima vpliva na farmakokinetiko krizotiniba (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Telesna masa in spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov iz Študij 1001, 1005 in 1007 telesna masa in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko krizotiniba.

Etnična pripadnost

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov iz Študij 1001, 1005 in 1007 je bila predvidena vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC_{ss}) v stanju dinamičnega ravnovesja (95 % IZ) za 23 %-37 % večja pri azijskih bolnikih (n = 523) kot pri bolnikih, ki niso bili azijskega porekla (n = 691).

V študijah pri bolnikih z ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC (n = 1.669) so pri azijskih bolnikih (n = 753) z absolutno razliko $\geq 10\%$ v primerjavi z bolniki, ki niso bili azijskega porekla (n = 916), na splošno poročali o naslednjih neželenih učinkih: povišana raven transaminaz, pomanjkanje apetita, nevtropenija in levkopenija. Poročali niso o nobenih neželenih učinkih z absolutno razliko $\geq 15\%$.

Starejši bolniki

Na voljo so omejeni podatki za to podskupino bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov iz študij 1001, 1005 in 1007 starost nima vpliva na farmakokinetiko krizotiniba.

Srčna elektrofiziologija

Možnost, da krizotinib povzroči podaljšanje intervala QT, so ocenili pri bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC, ki so jemali krizotinib v odmerku 250 mg dvakrat na dan. Da bi ovrednotili vpliv krizotiniba na intervale QT, so po enkratnem odmerku zdravila in v stanju dinamičnega ravnovesja posneli zaporedne elektrokardiogramme ob uporabi tripletne metode. Pri štiriinidesetih od 1.619 bolnikov (2,1 %) z vsaj 1 oceno EKG po izhodišču so ugotovili, da je $QTcF \geq 500$ ms, pri 79 od 1.585 bolnikov (5,0 %) z oceno EKG ob izhodišču in vsaj 1 oceno EKG po izhodišču pa se je interval $QTcF$ podaljšal za ≥ 60 ms glede na izhodiščno vrednost, ocenjeno z avtomatskim čitalcem EKG (glejte poglavje 4.4).

Izvedena je bila podštudija EKG z zaslepljenimi ročnimi meritvami EKG pri 52 ALK-pozitivnih bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so dvakrat dnevno prejeli 250 mg krizotiniba. Vrednost $QTcF$ se je glede na izhodišče pri enem bolniku (2 %) zvišala za ≥ 60 ms, pri 11 bolnikih (21 %) pa za ≥ 30 ms do < 60 ms. Analiza centralne tendence je pokazala, da so bile vse zgornje meje 90-odstotnega intervala zaupanja spremembe povprečja najmanjših kvadratov vrednosti $QTcF$ glede na izhodišče < 20 ms v vseh časovnih točkah 1. dne 2. cikla. Analiza razmerja farmakokinetika/farmakodinamika je nakazovala povezavo med plazemsko koncentracijo krizotiniba in intervalom QTc . Poleg tega so ugotovili, da je upočasnitev srčnega utripa povezana z naraščajočo koncentracijo krizotiniba v plazmi (glejte poglavje 4.4), pri čemer je bil največji povprečni upad za 17,8 utripov na minuto po 8 urah v 1. dnevu 2. cikla.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah in psih, ki so trajale do 3 mesece, so bili vplivi na najpomembnejše ciljne organe povezani s prebavnim (bruhanje, spremembe blata, zaprtje), krvotvornim (hipocelularnost kostnega mozga), srčnožilnim (mešani zaviralec ionskih kanalov, zmanjšanje frekvence srčnega utripa in krvnega tlaka, povečanje tlaka v levem prekatu ob koncu diastole (LVEDP), podaljšanje intervalov QRS in PR in zmanjšanje krčljivosti miokarda) ali razmnoževalnim (degeneracija spermatocitov v pahitenski fazi v modih, nekroza posamičnih celic v foliklih jajčnikov) sistemom. Ravni "brez opaznega škodljivega učinka" (NOAEL - No Observed Adverse Effect Levels) pri teh ugotovitvah so bile bodisi subterapevtske ali pa so znašale do 2,6-kratnika klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC. Druge ugotovitve so vključevale vpliv na jetra (povečanje vrednosti transaminaz v jetrih) in delovanje mrežnice, ter možnost fosfolipidoze pri številnih organih brez spremljajočih škodljivih učinkov.

Krizotinib ni deloval mutageno *in vitro* pri preskusu bakterijske reverzne mutacije (Amesov preskus). Krizotinib ni vplival na dedne lastnosti v *in vitro* mikronukleusnem preskusu na celicah jajčnikov kitajskih hrčkov in v *in vitro* preskusu aberacije limfocitnih kromosomov pri ljudeh. Ugotovili so majhna povečanja strukturnih kromosomskih aberacij pri humanih limfocitih pri citotoksičnih koncentracijah. Raven NOAEL glede odsotnosti vpliva na dedne lastnosti je znašala približno 1,8-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Študije karcinogenosti s krizotinibom niso bile opravljene.

Na živalih niso opravili nobenih posebnih študij s krizotinibom za oceno vpliva na plodnost; vendar pa krizotinib velja za snov, ki bi, glede na ugotovitve študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah, lahko neugodno vplivala na sposobnost razmnoževanja in plodnost pri ljudeh. Ugotovitve, ki so jih opazili na rodilih pri samcih, so vključevale degeneracijo spermatocitov v pahitenski fazi v modih pri podganah, ki so 28 dni prejemale odmerek ≥ 50 mg/kg/dan (približno 1,1-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh, na osnovi vrednosti AUC). Ugotovitve, ki so jih opazili na rodilih pri samicah, so vključevale nekrozo posamičnih celic v foliklih jajčnikov podgan, ki so tri dni prejemale odmerek 500 mg/kg/dan.

Krizotinib ni bil teratogen pri brejih podganah oziroma kuncih. Število izgubljenih zarodkov po implantaciji se je povečalo pri odmerkih ≥ 50 mg/kg/dan (približno 0,4-kratnik priporočenega odmerka pri ljudeh, na osnovi vrednosti AUC) pri podganah, zmanjšanje teže ploda pa so obravnavali kot neželen učinek pri podganah oziroma kuncih pri odmerkih 200 oziroma 60 mg/kg/dan (približno 1,2-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh, na osnovi vrednosti AUC).

Zmanjšano tvorbo kosti pri rasti dolgih kosti so opazili pri nedozorelih podganah pri odmerku 150 mg/kg/dan po 28 dni trajajočem dajanju enkrat na dan (približno 3,3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh, na osnovi vrednosti AUC). Drugih škodljivih vplivov, ki bi lahko zadevali pediatrične bolnike, pri mladih živalih niso ovrednotili.

Rezultati *in vitro* študije fototoksičnosti so pokazali, da bi krizotinib lahko deloval fototoksično.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vsebina kapsule

koloidni brezvodni silicijev dioksid

mikrokristalna celuloza

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

magnezijev stearat

ovojnica kapsule
želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

črnilo za napis na kapsuli
šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz HDPE z zaporko iz polipropilena, ki vsebujejo 60 trdih kapsul.
Pretisni omoti iz PVC-folije, ki vsebujejo 10 trdih kapsul.

V eni škatli se nahaja 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

XALKORI 200 mg trde kapsule
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg trde kapsule
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. oktober 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva. Končna vsebina izobraževalnega gradiva mora biti v skladu z odobrenimi informacijami o zdravilu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ob začetku trženja zdravila ter ves čas trženja zagotoviti, da vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma uporabljali in/ali predpisovali zdravilo XALKORI, prejmejo paket izobraževalnih gradiv.

Paket izobraževalnih gradiv mora vsebovati sledeče:

1. povzetek glavnih značilnosti in navodilo za uporabo
2. vodnik za bolnike (besedilo v dogovoru s CHMP)
3. kartico za bolnika (besedilo v dogovoru s CHMP)

Vodnik za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- kratko predstavitev krizotiniba in namen orodij za zmanjševanje tveganj;
- informacije o načinu jemanja krizotiniba, vključno s tem, kaj storiti v primeru pozabljenega odmerka;
- opis resnih neželenih učinkov, povezanih s krizotinibom, vključno s tem, kako jih obvladovati in da je treba nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri bolniku pojavijo:
 - o težave z dihanjem, povezane s pnevmonitisom/ILD,
 - o omotica, omedlevica, nelagodje v prsnem košu ali neredno bitje srca, kar je povezano z bradikardijo, podaljšanjem intervala QT in srčnim popuščanjem,
 - o nenormalni izvidi krvnih preiskav jeter, kar je povezano s hepatotoksičnostjo,
 - o spremembe vida, vključno z napotki za oceno simptomov, povezanih z vidom, pri pediatrični populaciji,
 - o trebušne bolezni, povezane s perforacijo prebavil;
- pomen obveščanja zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta, če bolnik uporablja katerakoli druga zdravila;
- informacije o tem, da krizotiniba ne smemo uporabljati med nosečnostjo, ter o nujnosti uporabe varne kontracepcije (poleg peroralnih kontraceptivov) med zdravljenjem.

Kartica za bolnika mora vsebovati ključne elemente, navedene v vodniku za bolnika. Vloga/namen odstranljive kartice za bolnika je, da jo lahko bolnik pokaže tudi zdravstvenim delavcem, ki niso del bolnikove zdravstvene ekipe.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

XALKORI 200 mg trde kapsule
krizotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg krizotiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/793/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XALKORI 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE

1. IME ZDRAVILA

XALKORI 200 mg trde kapsule
krizotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg krizotiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/793/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XALKORI 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

XALKORI 200 mg trde kapsule
krizotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logo imetnika dovoljenja za promet)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

XALKORI 250 mg trde kapsule
krizotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg krizotiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/793/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XALKORI 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE

1. IME ZDRAVILA

XALKORI 250 mg trde kapsule
krizotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg krizotiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/793/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XALKORI 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

XALKORI 250 mg trde kapsule
krizotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logo imetnika dovoljenja za promet)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

XALKORI 200 mg trde kapsule XALKORI 250 mg trde kapsule krizotinib

Besedi "vi" in "vaš" se nanašata tako na odraslega bolnika kot skrbnika pediatričnega bolnika.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo XALKORI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo XALKORI
3. Kako jemati zdravilo XALKORI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila XALKORI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo XALKORI in za kaj ga uporabljamo

XALKORI je zdravilo za zdravljenje rakavih bolezni, ki vsebuje učinkovino krizotinib, uporablja pa se za zdravljenje odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični pljučni rak, pri katerem prihaja do specifične preureditve ali okvare na genu, imenovanem anaplastična limfom kinaza (ALK), ali na genu, imenovanem ROS1.

Zdravilo XALKORI vam zdravnik lahko predpiše za začetno zdravljenje, če je vaša bolezen pljučni rak v napredovalem stadiju.

Zdravilo XALKORI vam zdravnik lahko predpiše, če je vaša bolezen v napredovalem stadiju, s predhodnim zdravljenjem pa bolezni pri vas ni bilo mogoče zaustaviti.

Zdravilo XALKORI lahko upočasni ali zaustavi napredovanje pljučnega raka. Lahko pripomore k zmanjšanju tumorjev.

Zdravilo XALKORI uporabljamo za zdravljenje otrok in mladostnikov (starost od ≥ 6 do < 18 let), ki imajo vrsto tumorja, imenovano anaplastični velikocelični limfom (ALCL – anaplastic large-cell lymphoma), ali vrsto tumorja, imenovano vnetni miofibroblastni tumor (IMT – inflammatory myofibroblastic tumour), ki se kaže s točno določeno prerazporeditvijo ali okvaro gena, imenovanega anaplastična limfomska kinaza (ALK).

Zdravilo XALKORI lahko predpišemo otrokom in mladostnikom za zdravljenje ALCL, če predhodno zdravljenje ni pomagalo zaustaviti bolezni.

Zdravilo XALKORI lahko predpišemo otrokom in mladostnikom za zdravljenje IMT, če kirurški poseg ni pomagal zaustaviti bolezni.

Zdravljenje s tem zdravilom lahko predpiše in spremlja samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka. Če imate kakršnakoli vprašanja o tem, kako zdravilo XALKORI deluje, ali zakaj vam je bilo to zdravilo predpisano, vprašajte zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo XALKORI

Ne jemljite zdravila XALKORI

- če ste alergični na krizotinib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6, podpoglavje "Kaj vsebuje zdravilo XALKORI").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila XALKORI se posvetujte z zdravnikom:

- če imate zmerno ali hudo bolezen jeter.
- če ste kdaj imeli kakršnekoli druge težave s pljuči. Nekatere težave s pljuči se med zdravljenjem z zdravilom XALKORI lahko poslabšajo, ker zdravilo XALKORI med zdravljenjem lahko povzroči vnetje pljuč. Simptomi so lahko podobni tistim, ki spremljajo pljučnega raka. Če se vam pojavijo kakršnikoli novi simptomi ali se simptomi poslabšajo, vključno s težavami pri dihanju ali kratko sapo, kašljem s sluzjo ali brez nje, ali vročino, to nemudoma povejte zdravniku.
- če so vam povedali, da imate nepravilnost v delovanju srca, imenovano podaljšanje intervala QT, ki so jo zaznali pri spremljanju elektrokardiograma (EKG).
- če imate upočasnen srčni utrip.
- če ste kdaj imeli težave z želodcem ali črevesjem, kot je predrtje (perforacija), ali če imate bolezen, ki povzroča vnetje v trebušni votlini (divertikulitis), ali če imate razširjenega raka v trebušni votlini (metastaze).
- če imate motnje vida (zaznavanje bliskov svetlobe, zamegljen vid in dvojni vid).
- če imate hudo bolezen ledvic.
- če trenutno jemljete katerokoli izmed zdravil, navedenih v poglavju "Druga zdravila in zdravilo XALKORI".

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, to povejte zdravniku.

Takoj po uporabi zdravila XALKORI se posvetujte z zdravnikom:

- če se pojavijo hude bolečine v želodcu ali trebušni votlini, vročina, mraženje, kratka sapa, hitro bitje srca, delna ali popolna izguba vida (na enem ali obeh očesih) ali spremembe v odvajanju blata.

Večina razpoložljivih podatkov se nanaša na odrasle bolnike s posebnim histološkim tipom ALK-pozitivnega ali ROS1-pozitivnega nedrobnoceličnega raka pljuč (adenokarcinoma). Za druge histološke tipe so na voljo le omejeni podatki.

Otroci in mladostniki

Indikacija za nedrobnoceličnega raka pljuč ne vključuje otrok in mladostnikov. Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 6 let, z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT. Otroke in mladostnike je treba pred predpisovanjem zdravila XALKORI oceniti glede njihove sposobnosti, da pogoltnejo cele kapsule. Zdravilo XALKORI lahko dajemo otrokom in mladostnikom samo pod nadzorom odrasle osebe.

Druga zdravila in zdravilo XALKORI

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora in zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila XALKORI lahko še zlasti povečajo naslednja zdravila:

- klaritromicin, telitromicin, eritromicin, antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb,
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb,
- atazanavir, ritonavir, kobicistat, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS-a.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila XALKORI:

- fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital, antiepileptiki, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov ali krčev,
- rifabutin, rifampicin, ki se uporabljata za zdravljenje tuberkuloze,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije.

Zdravilo XALKORI lahko okrepi neželene učinke, povezane z naslednjimi zdravili:

- alfentanil in drugi kratkodelujoči opiat, kot na primer fentanil (sredstva za blaženje bolečin, ki se uporabljajo pri kirurških posegih),
- kinidin, digoksin, disopiramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem, ki se uporabljajo za zdravljenje težav s srcem,
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, imenovana beta blokatorji, kot so atenolol, propranolol, labetalol,
- pimoamid, ki se uporablja za zdravljenje duševnih bolezni,
- metformin, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni,
- prokainamid, ki se uporablja za zdravljenje motenj srčnega ritma,
- cisaprid, ki se uporablja za zdravljenje težav z želodcem,
- ciklosporin, sirolimus in takrolimus, ki se uporabljajo pri bolnikih s presajenimi organi,
- ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene,
- dabigatran, antikoagulant, ki se uporablja za upočasnitev strjevanja krvi,
- kolhicin, ki se uporablja za zdravljenje protina,
- pravastatin, ki se uporablja za zmanjšanje ravni holesterola,
- klonidin, gvanfacin, ki se uporabljata za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka,
- meflokin, ki se uporablja za preprečevanje malarije,
- pilokarpin, ki se uporablja za zdravljenje glavkoma (huda bolezen oči),
- antiholinesteraze, ki se uporabljajo za ponovno vzpostavitev delovanja mišic,
- antipsihotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje duševnih bolezni,
- moksifloksacin, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb,
- metadon, ki se uporablja za blaženje bolečin in za zdravljenje odvisnosti od opioidov,
- bupropion, ki se uporablja za zdravljenje depresije ter pri odvijanju od kajenja,
- efavirenz, raltegravir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe z virusom HIV,
- irinotekan, kemoterapija, ki se uporablja za zdravljenje raka debelega črevesa in danke,
- morfin, ki se uporablja za zdravljenje akutne bolečine ter bolečine pri raku,
- nalokson, ki se uporablja za zdravljenje odvisnosti od opiatov ter odtegnitvenih znakov.

Uporabi teh zdravil se je med zdravljenjem z zdravilom XALKORI *treba izogibati*.

Peroralni kontraceptivi

Če jemljete zdravilo XALKORI, medtem ko uporabljate peroralne kontraceptive, bi ti lahko bili neučinkoviti.

Zdravilo XALKORI skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo XALKORI lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje; vendar pa se morate v obdobju jemanja zdravila XALKORI izogibati pitju soka grenivke ali uživanju grenivk, saj to lahko spremeni količino zdravila XALKORI v vašem telesu.

Zaščita pred soncem

Ne zadržujte se dlje časa na soncu. Zdravilo XALKORI lahko povzroči občutljivost kože na sonce (fotosenzitivnost), zato vas lahko sonce hitreje opeče. Če morate biti med zdravljenjem z zdravilom XALKORI na soncu, morate nositi zaščitna oblačila in/ali uporabljati kremo za sončenje, da si prekrijete kožo in se tako zaščitite pred sončnimi opeklinami.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, bi lahko zanosili ali če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Priporočljivo je, da se ženske izogibajo nosečnosti in da moški v obdobju zdravljenja z zdravilom XALKORI ne spočnejo otroka, ker lahko to zdravilo otroku škoduje. Če obstaja kakršnakoli možnost, da bi oseba, ki to zdravilo jemlje, lahko zanosila ali spočela otroka, mora uporabljati ustrezne metode za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem in še najmanj 90 dni po zaključku zdravljenja, ker so med jemanjem zdravila XALKORI peroralni kontraceptivi lahko neučinkoviti.

Med zdravljenjem z zdravilom XALKORI ne smete dojiti. Zdravilo XALKORI bi lahko škodovalo dojenemu otroku.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri upravljanju vozil in strojev morate biti zelo pazljivi, ker se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo XALKORI, pojavijo motnje vida, omotičnost in utrujenost.

Zdravilo XALKORI vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 200 mg ali 250 mg kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo XALKORI

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek za odrasle z nedrobnoceličnim rakom pljuč je ena 250 mg kapsula, ki jo vzamete peroralno dvakrat na dan (skupna količina 500 mg).
- Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT je 280 mg/m² peroralno dvakrat na dan. Priporočeni odmerek bo izračunal otrokov zdravnik in je odvisen od otrokove telesne površine (BSA – body surface area). Največji dnevni odmerek pri otrocih in mladostnikih ne sme presegati 1.000 mg. Zdravilo XALKORI lahko dajemo samo pod nadzorom odrasle osebe.
- Vzemite en priporočeni odmerek zjutraj in enega zvečer.
- Kapsule jemljite vsak dan ob približno enakem času.
- Kapsule lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje, vedno pa se izogibajte uživanju grenivk.
- Kapsule pogoltnite cele, ne smete pa jih zdrobiti, raztopiti ali odpreti.

Če je treba, se zdravnik lahko odloči zmanjšati odmerek, ki ga vzamete peroralno. Če zdravila XALKORI ne prenašate, se zdravnik lahko odloči trajno prekiniti vaše zdravljenje z zdravilom XALKORI.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila XALKORI, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč kapsul, to nemudoma povejte zdravniku ali farmacevtu. Lahko bi potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo XALKORI

Kaj je treba storiti v primeru, da ste pozabili vzeti kapsulo, je odvisno od tega, koliko časa še manjka do naslednjega odmerka, ki ga morate vzeti.

- Če je do naslednjega odmerka, ki ga morate vzeti, **6 ur ali več**, kapsulo, ki ste jo pozabili vzeti, vzemite, takoj ko se spomnite. Nato naslednjo kapsulo vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka, ki ga morate vzeti, **manj kot 6 ur**, pozabljeno kapsulo izpuscite. Nato naslednjo kapsulo vzemite ob običajnem času.

Ob naslednjem obisku pri zdravniku mu povejte o pozabljenem odmerku zdravila.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh kapsul hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnjo kapsulo.

Če po zaužitju odmerka zdravila XALKORI bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka, ampak vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo XALKORI

Pomembno je, da zdravilo XALKORI jemljete vsak dan, dokler vam ga zdravnik predpisuje. Če niste zmožni zdravila jemati tako, kot je predpisal zdravnik, ali če imate občutek, da ga ne potrebujete več, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Čeprav pri otrocih in mladostnikih z ALCL ali IMT niso opazili vseh neželenih učinkov, ki so jih ugotovili pri odraslih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, je treba pri otrocih in mladostnikih z ALCL ali IMT upoštevati iste neželene učinke kot pri odraslih bolnikih s pljučnim rakom.

Nekateri neželeni učinki bi lahko bili resni. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če opazite kateregakoli od naslednjih resnih neželenih učinkov (glejte tudi poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo XALKORI"):

- **Odpoved jeter**
Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če ste bolj utrujeni kot običajno, če se vaša koža ali beločnice vaših oči obarvajo rumeno, barva vašega urina postane temna ali rjava (barva čaja), če se pojavi siljenje na bruhanje, bruhanje ali zmanjšan apetit, če imate bolečine na desni strani trebuha, če je prisotno srbenje ali če se vam hitreje kot običajno pojavljajo modrice. Zdravnik bo morda opravil preiskave krvi, da bi preveril delovanje vaših jeter. Če bi bili rezultati nenormalni, se zdravnik lahko odloči zmanjšati odmerek zdravila XALKORI ali z zdravljenjem prenehati.
- **Vnetje pljuč**
Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če opazite težave z dihanjem, še zlasti, če jih spremlja kašelj ali vročina.
- **Zmanjšanje števila belih krvnih celic (vključno z nevtrofilci)**
Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavi vročina ali okužba. Zdravnik bo morda opravil preiskave krvi in če bi bili rezultati nenormalni, se lahko odloči zmanjšati odmerek zdravila XALKORI.

- **Omotičnost, omedlevica ali nelagodje v prsnem košu**
Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če opazite te simptome, ki bi lahko bili znaki sprememb električne aktivnosti (kar je vidno na elektrokardiogramu) ali nenormalnega ritma srca. Zdravnik vas bo morda napotil na elektrokardiogram, da bi se prepričal, da nimate težav s srcem med zdravljenjem z zdravilom XALKORI.
- **Delna ali popolna izguba vida na enem ali obeh očesih**
Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če opazite kakršnekoli nove težave z vidom, izgubo ali spremembo vida, kot je težava pri gledanju na eno ali obe očesi. Zdravnik lahko začasno ali trajno prekine zdravljenje z zdravilom XALKORI in vas napoti k oftalmologu.

Pri otrocih in mladostnikih, ki jemljejo zdravilo XALKORI za zdravljenje ALK-pozitivnega ALCL ali ALK-pozitivnega IMT: pred začetkom zdravljenja z zdravilom XALKORI in v 1 mesecu po začetku zdravljenja z zdravilom XALKORI vas bo zdravnik napotil k oftalmologu, da vas pregleda glede težav z vidom. Med zdravljenjem z zdravilom XALKORI boste morali opraviti pregled oči vsake 3 mesece, v primeru kakršnihkoli novih težav z vidom pa še pogosteje.
- **Hude želodčne in črevesne (prebavne) težave pri otrocih in mladostnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT**
Zdravilo XALKORI lahko povzroči hudo drisko, siljenje na bruhanje (navzeo) ali bruhanje. Takoj obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem z zdravilom XALKORI pojavijo težave s požiranjem, bruhanje ali driska. Zdravnik vam lahko po potrebi da zdravila za preprečevanje ali zdravljenje driske, siljenja na bruhanje in bruhanja. V primeru pojava hujših simptomov lahko zdravnik priporoča pitje več tekočin ali predpiše dodatke elektrolitov ali drugo vrsto prehranske podpore.

Drugi neželeni učinki zdravila XALKORI pri odraslih z nedrobnoceličnim rakom pljuč so lahko:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vplivi na vid (bliski svetlobe, zamegljen vid, občutljivost na svetlobo, motnjave v steklovinu ali dvojni vid, kar se pogosto začne kmalu po začetku zdravljenja z zdravilom XALKORI)
- težave z želodcem, vključno z bruhanjem, drisko, slabostjo s siljenjem na bruhanje
- edem (čezmerno kopičenje tekočine v telesnem tkivu, ki povzroča otekanje dlani in stopal)
- zaprtost
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter
- zmanjšan tek
- utrujenost
- omotica
- nevropatija (občutek odrevenelosti ali mravljinčenja v sklepih, okončinah ali mišicah)
- sprememba okusa
- bolečina v trebuhu
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- kožni izpuščaji
- upočasnjena srčna utrip

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- prebavne motnje
- povišane ravni kreatinina v krvi (lahko kažejo na nepravilno delovanje ledvic)
- povišane ravni encima alkalne fosfataze v krvi (ki kažejo na nepravilno delovanje ali poškodbo organov, predvsem jeter, trebušne slinavke, kosti, ščitnice ali žolčnika)
- hipofosfatemija (zmanjšane vrednosti fosfata v krvi, kar lahko povzroči zmedenost ali oslabelost mišic)
- zaprti mešički tekočine v ledvicah (ledvične ciste)
- omedlevica

- vnetje požiralnika
- zmanjšane koncentracije testosterona, moškega spolnega hormona
- srčno popuščanje

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- predrtje (perforacija) želodca ali črevesa
- občutljivost na sončno svetlobo (fotosenzitivnost)
- zvečane vrednosti izvidov krvnih preiskav za preverjanje poškodb mišic (zvišane ravni kreatin-fosfokinaze)

Drugi neželeni učinki zdravila XALKORI pri otrocih in mladostnikih z ALK-pozitivnim ALCL ali ALK-pozitivnim IMT so lahko:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter
- vplivi na vid (bliski svetlobe, zamegljen vid, občutljivost na svetlobo, motnjave v steklovinah ali dvojni vid, kar se pogosto začne kmalu po začetku zdravljenja z zdravilom XALKORI)
- bolečina v trebuhu
- povišane ravni kreatinina v krvi (lahko kažejo na nepravilno delovanje ledvic)
- anemija (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic)
- majhno število krvnih ploščic pri krvnih preiskavah (lahko poveča tveganje za pojav krvavitve in modric)
- utrujenost
- zmanjšan tek
- zaprtost
- edem (čezmerno kopičenje tekočine v telesnem tkivu, ki povzroča otekanje dlani in stopal)
- povišane ravni encima alkalne fosfataze v krvi (ki kažejo na nepravilno delovanje ali poškodbo organov, predvsem jeter, trebušne slinavke, kosti, ščitnice ali žolčnika)
- nevropatija (občutek odrevenelosti ali mravljinčenja v sklepih ali okončinah)
- omotica
- prebavne motnje
- sprememba okusa
- hipofosfatemija (zmanjšane vrednosti fosfata v krvi, kar lahko povzroči zmedenost ali oslabelost mišic)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- kožni izpuščaji
- vnetje požiralnika

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila XALKORI

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki ali foliji pretisnega omota in škatli poleg oznake "EXP" ali "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano oziroma kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo XALKORI

- Učinkovina v zdravilu XALKORI je krizotinib.
XALKORI 200 mg: ena kapsula vsebuje 200 mg krizotiniba.
XALKORI 250 mg: ena kapsula vsebuje 250 mg krizotiniba.
- Druge sestavine zdravila so (glejte tudi poglavje 2 "Zdravilo XALKORI vsebuje natrij"):
vsebina kapsule: koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), magnezijev stearat
ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171) in rdeči železov oksid (E172)
črnilo za tisk: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172)

Izgled zdravila XALKORI in vsebina pakiranja

Zdravilo XALKORI 200 mg je na voljo v obliki trdih želatinskih kapsul z rožnatim pokrovčkom in belim telesom; na pokrovčku imajo s črnim črnilom natisnjeno oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa oznako "CRZ 200".

Zdravilo XALKORI 250 mg je na voljo v obliki trdih želatinskih kapsul z rožnatim pokrovčkom in rožnatim telesom; na pokrovčku imajo s črnim črnilom natisnjeno oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa oznako "CRZ 250".

Na voljo je v pretisnih omotih s 60 trdimi kapsulami in plastenkah s 60 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL.

Podrobnas informācijas par zāli ir publicētas uz tīmekļa vietni Eiropas aģentijas par zāli
<http://www.ema.europa.eu>.