I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XALKORI 200 mg kõvakapsel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge läbipaistmatu ja roosa läbipaistmatu kõvakapsel, kaanele on trükitud "Pfizer" ja korpusele "CRZ 200 mg".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

XALKORI on näidustatud täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkinaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikerakulise kopsuvähi (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi XALKORIga peab alustama ja jälgima kasvajavastaste ravimite kogemusega arst.

ALK proov

Patsientide selekteerimiseks enne ravi XALKORIga on vajalik täpne ja kinnitatud ALK proov (vt uuringutes kasutatud proovide kohta lõik 5.1)

ALK-positiivse NSCLC hindamine peab toimuma laborites, kus on piisavad oskused spetsiifilise tehnoloogia kasutamiseks.

Annustamine

Soovitatav XALKORI annustamine on 250 mg kaks korda ööpäevas (500 mg ööpäevas) pideva ravina. Ravi peab jätkuma kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Teatud patsientidel võib individuaalse lähenemise alusel kaaluda ravi pikendamist pärast haiguse objektiivset progresseerumist, kuigi täiendavat kasu ei ole täheldatud.

Kui annus jääb vahele, siis tuleb see ära võtta kohe, kui patsiendile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 6 tundi, siis vahelejäänud kapslit võtma ei pea. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Annuse kohandamine

Annustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine võib vajalik olla, kuid see lähtub individuaalsest ohutusest ja talutavusest. Kui annuse vähendamine on vajalik, siis tuleb XALKORI annust vähendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui edasine annuse vähendamine on vajalik, siis

tuleb annust muuta 250 mg-ni üks kord ööpäevas, olenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest. Annuse vähendamise juhised hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse korral on esitatud tabelis 1 ja 2.

Tabel 1. XALKORI annuse muudatused – hematoloogiline toksilisus[a]

CTCAE[b] raskusaste	XALKORI ravi
3. aste	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata sama annustamise skeemi
4. aste	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata 200 mg kaks korda ööpäevas[c]

[a]Välja arvatud lümfopeenia
[b]Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)
[c]Retsidiivi korral tuleb ravi katkestada, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata manustamist 250 mg üks kord ööpäevas. Ravi XALKORIga peab lõpetama püsivalt, kui 4. astmel tekib retsidiiv.

Tabel 2. XALKORI annuse muudatused – mittehematoloogiline toksilisus

CTCAE[a] raskusaste	XALKORI ravi
3. või 4. astmel alaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) tõus koos 1. astme üldbilirubiini tõusuga	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni või baastasemeni, siis jätkata 200 mg kaks korda ööpäevas[b]
2., 3. või 4. astme ALAT või ASAT tõus koos samaaegse 2., 3. või 4. astme üldbilirubiini tõusuga (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	Püsiv katkestamine
Mis tahes astmel pneumoniit[c]	Püsiv katkestamine
3. astme QTc pikenemine	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni, siis jätkata 200 mg kaks korda ööpäevas[b]
4. astme QTc pikenemine	Püsiv katkestamine

[a]NCI kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid
[b]Retsidiivi korral, tuleb ravi katkestada, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni, siis jätkata manustamist 250 mg üks kord ööpäevas. Ravi XALKORIga peab lõpetama püsivalt, kui 3. või 4. astmel tekib retsidiiv.
[c]Ei ole seotud NSCLC progressiooni, muu kopsuhaiguse, nakkuse või kiirituse mõjuga. Pneumoniidi kahtlusel tuleb ravi XALKORIga katkestada ning peab lõplikult peatama, kui diagnoositakse raviga seotud pneumoniit.

Maksakahjustus

XALKORIt ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Kliinilistes uuringutes välistati patsiendid, kellel ASAT või ALAT olid >2,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) või kui muude pahaloomuliste protsesside tõttu olid need >5,0 x ULN, aga ka juhul, kui üldbilirubiin oli >1,5 korra suurem kui ULN. Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul tuleb XALKORIga ravimisel olla ettevaatlik (vt tabel 2 ja lõik 4.8). XALKORIt ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientide ravimiseks, vt lõik 4.3.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge [kreatiniini kliirens (CLcr) 60…90 ml/min] või keskmise neerukahjustusega (CLcr 30…60 ml/min) patsientidel. Minimaalsete kontsentratsioonide tasakaaluseisund nendes kahes rühmas sarnanes normaalse neerutalitlusega (CLcr üle 90 ml/min)

patsientidele uuringutes A ja B. Raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta ei ole andmeid saadaval (vt lõik 5.2). Seetõttu ei saa ametlikke annustamissoovitusi anda.

Eakad

XALKORI kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval hulgal patsiente vanuses 65-aastat ja vanemaid, et välja selgitada, kas nad vastavad ravile samamoodi kui nooremad patsiendid. Uuringus A olid 125 patsiendist 18 (14%) vanuses 65-aastaset ja vanemad. Uuringus B olid 261 patsiendist 30 (11%) vanuses 65-aastat ja vanemad (vt lõik 5.2). Arvestades piiratud andmetega selle alagrupi patsientide kohta, ei saa ametlikke annustamissoovitusi anda enne, kui vastavad andmed muutuvad kättesaadavaks.

Lapsed

XALKORI ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, eelistatult koos veega ja neid ei tohi purustada, lahustada ega avada. Neid võib võtta koos söögiga või ilma. Greipi või greipfruudimahla tuleb vältida, sest see võib suurendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni. Vältima peab naistepuna, sest see võib vähendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus krisotiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske makskahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepatotoksilisus

Esinenud on surmaga lõppenud ravimiga seotud hepatotoksilisust. Need juhud on esinenud ravi ajal XALKORIga kliinilistes uuringutes vähem kui 1%-l patsientidest. Samaaegset ALAT tõusu rohkem kui 3 x ULN ja üldbilirubiini tõusu üle 2 x ULN ilma alkaalse fosfataasi tõusuta on kliinilistes uuringutes täheldatud 1%-l patsientidest. ALAT tõusu suurenemine 3. või 4. raskusastmele leiti 6%-l patsientidest uuringus A ning 8%-l patsientidest uuringus B. 3. ja 4. raskusastmega tõusud olid üldiselt asümptomaatilised ja pärast ravi katkestamist pöörduvad. Patsiendid tavaliselt jätkasid ravi väiksema annusega ilma retsidiivide tekketa, kuigi ühel patsiendil uuringus A (<1%) ning kolmel patsiendil uuringus B (1%) oli vaja ravi täielikult lõpetada. Transaminaaside tõus tekkis tavaliselt esimese kahe ravikuu jooksul. XALKORIt ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientide ravimiseks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8). Maksaanalüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, tuleb jälgida kaks korda kuus ravi esimese kahe kuu jooksul, seejärel kord kuus kliinilise vajaduse korral, kusjuures sagedamini tuleb kordusproov teha 2., 3. või 4. astme tõusu korral. Transaminaaside tõusuga patsientide kohta vt lõik 4.2.

Pneumoniit

XALKORIt on seostatud raske, eluohtliku ja raviga seotud surmava pneumoniidiga kliinilistes uuringutes A ja B sagedusega 4 patsienti 386-st (1%). Kõik need juhtumid leidsid aset kahe kuu jooksul pärast ravi algust. Jälgida tuleb patsiendi pneumoniidile viitavaid kopsusümptomeid. Pneumoniidi kahtluse korral tuleb ravi XALKORIga katkestada. Teised pneumoniidi põhjused tuleb välistada ja ravi XALKORIga peab patsientidel pneumoniidi diagnoosimisel püsivalt lõpetama (vt lõik 4.2).

QT intervalli pikenemine

Täheldatud on QTc pikenemist, mis võib põhjustada ventrikulaarsete tahhüarütmiate (nt *torsade de pointes*) või äkksurma suurenenud riski. QTc pikenemise risk võib olla suurenenud patsientidel, kes võtavad samal ajal antiarütmikume, ja patsientidel, kellel esinevad oluline varasem südamehaigus, bradükardia või elektrolüütide häired (nt sekundaarselt kõhulahtisuse või oksendamise tõttu). XALKORIt tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on esinenud või kellel on eelsoodumus QTc pikenemiseks või kes manustavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli. Kasutades nendel patsientidel XALKORIt, on soovitatav perioodiline elektrokardiogrammi ja elektrolüütide jälgimine. QTc pikenemisega patsientide kohta vt lõik 4.2.

Nägemishäired

Nägemishäired tekkisid patsientidel uuringus A ja uuringus B. Oftalmoloogiline hindamine tuleb teha juhul, kui nägemishäired püsivad või süvenevad (vt lõik 4.8).

Ravimitevahelised koostoimed

Vältida tuleb krisotiniibi kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite/indutseerijatega ja kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

≥65-aastaste patsientide kohta on andmeid vähe ning üle 85-aastaste patsientide kohta andmed puuduvad.

Mitte-adenokartsinoomi histoloogia

Piiratud teave on olemas ALK-positiivse mitteadenokartsinoomi histoloogiaga NSCLC-ga patsientide kohta. Kliiniline kasulikkus võib selles alapopulatsioonis olla väiksem ja seda tuleb enne individuaalsete raviotsuste tegemist arvestada (vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Ravimid, mis võivad suurendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas

Krisotiniibi kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega võib suurendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas. Krisotiniibi kasutamisel suukaudse üksikannusena 150 mg koos ketokonasooliga (200 mg kaks korda ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, oli tulemuseks krisotiniibi suurenenud sisaldus plasmas, kus krisotiniibi AUC_{inf} ja C_{max} väärtused olid vastavalt 3,2 ja 1,4 korda suuremad võrreldes olukorraga, kui krisotiniibi kasutati üksikravimina.

Vältima peab kasutamist koos tugevatega CYP3A4 inhibiitoritega (mõned proteaasi inhibiitorid nagu atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, ning teatud seenevastased asoolid nagu itrakonasool, ketokonasool ja vorikonasool, aga ka teatud makroliidid nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja troleandomütsiin). Greipfruut või greipfruudimahl võivad suurendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni ja seda tuleb vältida (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Peale selle ei ole CYP3A inhibiitorite mõju tasakaaluseisundis krisotiniibi toimele kindlaks tehtud.

Ravimid, mis võivad vähendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas

Krisotiniibi 250 mg ühekordse annuse kasutamisel koos rifampitsiiniga (600 mg üks kord ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 indutseerija, oli tulemuseks krisotiniibi vähenenud AUC_{inf} ja C_{max} väärtused

vastavalt 82% ja 69% võrreldes olukorraga, kui krisotiniibi kasutati üksikravimina. Krisotiniibi kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas. Vältida tuleb kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega sealhulgas, aga mitte ainult, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja naistepuna ürt (vt lõik 4.4). Peale selle ei ole CYP3A indutseerijate mõju tasakaaluseisundis krisotiniibi toimele kindlaks tehtud.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib krisotiniib mõjutada

Pärast 28-päevast krisotiniibi manustamist vähihaigetele annuses 250 mg kaks korda ööpäevas oli suukaudse midasolaami AUC 3,7 korda kõrgem kui midasolaami manustamisel üksikannusena, mis viitab sellele, et krisotiniib on keskmine CYP3A inhibiitor. Seetõttu tuleb vältida krisotiniibi manustamist koos CYP3A substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, sealhulgas, kuid mitte ainult alfentaniil, tsisapriid, tsüklosporiin, ergotamiini derivaadid, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus (vt lõik 4.4). Kui on vaja kasutada nende ravimite kombinatsioone, tuleb patsiente hoolikalt kliiniliselt jälgida.

Inimese maksarakkude *in vitro* uuringud on näidanud, et krisotiniib võib indutseerida pregnaani X retseptori (PXR) poolt reguleeritud ensüüme (nt CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, välja arvatud CYP3A4). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik krisotiniibi manustamisel koos ravimitega, mis enamasti metaboliseeritakse nende ensüümide poolt. Märkima peab ka mõju koosmanustatavate suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsusele.

Krisotiniibi inhibeerivat toimet UGT-dele, eriti UGT1A1-le, ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik krisotiniibi ja UGT-de substraatide kombineerimisel, nagu paratsetamool, morfiin või irinotekaan.

In vitro uuringu alusel eeldatakse, et krisotiniib inhibeerib intestinaalset P-gp-d. Seega, krisotiniibi manustamine koos ravimitega, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin), võib viimaste ravi- ja kõrvaltoimed suureneda. Krisotiniibi manustamisel koos nende ravimitega on soovitatav tähelepanelik kliiniline jälgimine.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes krisotiniibiga on täheldatud QT intervalli pikenemist. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda krisotiniibi manustamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli, või ravimitega, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes*'i [nt IA klassi (kinidiin, disopüramiid) või III klassi ravimid (amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid), metadoon, tsisapriid, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne]. Nende ravimitega kombineerimisel tuleb jälgida QT intervalli (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on registreeritud bradükardiat, mistõttu tuleb krisotiniibi suure bradükardiariski tõttu kasutada ettevaatusega koos teiste bradükardiliste ravimitega (nt mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid, nagu verapamiil ja diltiaseem, beetablokaatorid, klonidiin, guanfatsiin, digoksiin, meflokviin, antikoliinesteraas, pilokarpiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Meeste ja naiste kontratseptsioon

Viljakas eas naistele tuleb soovitada vältida rasestumist ravi ajal XALKORIga.

Ravi ajal tuleb kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid ja seda kuni 90 päeva pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Rasedus

XALKORI võib rasedatele manustamisel põhjustada lootekahjustusi. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Puuduvad andmed krisotiniibi kasutamise kohta rasedatel. Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui ema kliiniline seisund nõuab ravi. Rasedaid või patsiente, kes rasestuvad krisotiniibi kasutamise ajal, või meessoost patsiente, kelle partnerid on rasedad, tuleb teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas krisotiniib ja tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimaliku lootekahjustuse tõttu tuleb ravi ajal XALKORIga soovitada emadel imetamist vältida (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Mittekliiniliste ohutuse uuringute andmete põhjal võib ravi XALKORIga vähendada nii meeste kui ka naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Nii mehed kui ka naised peavad enne ravi läbima viljakuse säilitamisega seotud nõustamise.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

XALKORI omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski, peavad patsiendid XALKORI kasutamisel olema autot juhtides või masinatega töötades ettevaatlikud, sest neil võib esineda nägemishäireid, pearinglust või väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool toodud andmed näitavad XALKORI toimet 386 patsiendil, keda eelnevalt raviti ALK-positiivse NSCLC tõttu ning kes osalesid kahes ühe rühmaga kliinilises uuringus (uuringud A ja B). Need patsiendid said alustuseks suukaudse annuse 250 mg, mida võeti pidevalt kaks korda ööpäevas. Randomiseeritud kliinilistest uuringutest pärinevad võrdlevad ohutusandmed ei ole veel kättesaadavad.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on esitatud kõrvaltoimete juhud, mida registreeriti sageli XALKORIga ravitud patsientidel. Enamik kõrvaltoimetest olid 1. ja 2. raskusastmega. Kõige sagedasemad igasuguse raskusastmega kõrvaltoimed (>20%) mõlemas uuringus olid nägemishäired, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, tursed, kõhukinnisus ja väsimus. Kõige sagedasemad 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoimed (≥3%) mõlemas uuringus olid ALAT tõus ja neutropeenia. Võimalikke tõsiseid kõrvaltoimeid nagu pneumoniiti ja QT intervalli pikenemist on kirjeldatud lõigus 4.4. Seoses kõrvaltoimetega oli annuste vähendamine vajalik 6%-l patsientidest uuringus A ja 15%-l patsientidest uuringus B. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi 2%-l patsientidest uuringus A ja 4%-l patsientidest uuringus B.

Märkus: esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000). Igas grupis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Uuringutes A[a] ja B[a] registreeritud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime, n (%)	Sagedus[b]	(N=386)	
		Kõik astmed	3. või 4. aste
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Neutropeenia	Väga sage	39 (10)	26 (7)
Leukopeenia	Sage	17 (4)	2 (<1)
Lümfopeenia	Sage	9 (2)	8 (2)
Aneemia	Sage	6 (2)	1 (<1)
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Söögiisu vähenemine	Väga sage	73 (19)	0 (0)
Hüpofosfateemia	Sage	10 (3)	6 (2)
Närvisüsteemi häired			
Neuropaatia[c]	Väga sage	44 (11)	2 (<1)
Pearinglus	Väga sage	59 (15)	0 (0)
Düsgeusia	Väga sage	51 (13)	0 (0)
Silma kahjustused			
Nägemishäired[c]	Väga sage	225 (58)	1 (<1)
Südame häired			
Bradükardia[c]	Sage	14 (4)	0 (0)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Pneumoniit	Sage	4 (1)	4 (1)[d]
Seedetrakti häired			
Oksendamine	Väga sage	157 (41)	3 (<1)
Iiveldus	Väga sage	208 (54)	2 (<1)
Kõhulahtisus	Väga sage	160 (42)	2 (<1)
Kõhukinnisus	Väga sage	111 (29)	0 (0)
Söögitoruga seotud häired[c]	Sage	24 (6)	0 (0)
Düspepsia	Sage	19 (5)	0 (0)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve	Sage	35 (9)	0 (0)
Neerude ja kuseteede häired			
Neerutsüst[e]	Aeg-ajalt	2 (<1)	1 (<1)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus[c]	Väga sage	86 (22)	6 (2)
Turse[c]	Väga sage	104 (27)	0 (0)
Uuringud			
Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine	Väga sage	53 (14)	20 (5)
	Sage	4 (1)	2 (<1)
Pikenenud QT elektrokardiogrammil	Sage	38 (10)	7 (2)
Aspartaadiaminotransferaasi sisalduse suurenemine Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine	Sage	9 (2)	0 (0)

[a] Uuringus A kasutati NCI kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite (CTCAE) versiooni 3.0, ja uuringus B kasutati NCI CTCAE versiooni 4.0

[b] Põhineb suurimatel sagedustel uuringu A ja uuringu B vahel

[c] Sisaldab juhtusid terminite rühmades: tursed (tursed, perifeersed tursed), söögitoruga seotud häired (gastroösofageaalne reflukshaigus, valulik neelamine, söögitoru valulikkus, söögitoru haavand, söögitoru põletik, refluksösofagiit, neelamisraskused, ebamugavustunne ülakõhus), neuropaatia (närvivalu, perifeerne neuropaatia, paresteesia, motoorne või sensomotoorne perifeerne neuropaatia, tundlikkushäired), nägemishäired (kahelinägemine, fotopsia, ähmastunud nägemine, nägemise halvenemine, klaaskeha hõljumid), bradükardia (bradükardia, siinusbradükardia) ja väsimus (jõuetus, väsimus)

[d] Sisaldab ühte 5. raskusastme juhtu
[e] Hõlmab neerutsüstide kogumit

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hepatotoksilisus

Esinenud on surmaga lõppenud ravimiga seotud hepatotoksilisust. Need juhud on esinenud ravi ajal XALKORIga kliinilistes uuringutes vähem kui 1%-l patsientidest. ALAT tõusu rohkem kui 3 x ULN ja üldbilirubiini tõusu üle 2 x ULN samaaegse alkaalse fosfataasi tõusuta on kliinilistes uuringutes täheldatud vähem kui 1%-l patsientidest. ALAT tõus 3. või 4. raskusastmele leiti 6%-l patsientidest uuringus A ning 8%-l patsientidest uuringus B. 3. ja 4. raskusastmega tõusud olid üldiselt asümptomaatilised ja pöörduvad pärast ravi katkestamist. Patsiendid tavaliselt jätkasid ravi väiksema annusega ilma retsidiivide tekketa, kuigi ühel patsiendil uuringus A (<1%) ja kolmel patsiendil uuringus B (1%) oli vaja ravi täielikult lõpetada. Transaminaaside tõus tekkis tavaliselt esimese kahe ravikuu jooksul. XALKORIt ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientide ravimiseks (vt lõik 4.2, 4.3 ja 4.4). Maksaanalüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, tuleb jälgida kaks korda kuus ravi esimese kahe kuu jooksul, seejärel kord kuus ja kliinilise vajaduse korral, kusjuures sagedamini tuleb kordustest teha 2., 3. või 4. astme tõusu korral. Transaminaaside tõusuga patsientide kohta vt lõik 4.2.

Nägemishäired

Nägemishäired sealhulgas kahelinägemine, fotopsia, ähmastunud nägemine, nägemise halvenemine ja klaaskeha hõljumid esinesid 76-l (61%) patsiendil uuringus A ja 149-l (57%) patsiendil uuringus B. Sellest nähust teatati kui kergest (96%), mõõdukast (3%) ja raskest (<1%) ning keskmiselt kulus nende nähtude ilmnemiseni 15 päeva uuringus A ja 6 päeva uuringus B. Ükski patsient uuringust A ega B ei vajanud nägemishäirete tõttu annuse kohandamist või krisotiniibravi püsivat lõpetamist, kuigi ühel patsiendil uuringus A ja kolmel patsiendil uuringus B toimus ravi ajutine katkestamine. Oftalmoloogiline hindamine tuleb teha juhul, kui nägemishäired püsivad või süvenevad (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ja kõhukinnisus olid kõige sagedamini registreeritud seedetraktiga seotud kõrvalnähud, mille raskusaste oli peamiselt 1. tasemel. Seedetrakti häirete toetusravi võib sisaldada tavapärast oksendamisvastast ja/või kõhulahtisuse vastast ravi või lahtistavaid ravimeid.

Närvisüsteemi häired

Tabelis 3 määratletud neuropaatia, peamiselt perifeerne neuropaatia, esines 11-l (9%) patsiendil uuringus A ja 33-l (13%) patsiendil uuringus B, olles enamasti 1. raskusastmega. Pearinglust ja maitsetundlikkuse häireid registreeriti nendes uuringutes samuti väga sageli, kuid kõik need oli 1. või 2. raskusastmega.

Laboratoorsed kõrvalekalded/proovid

Transaminaaside tõus

ALAT tõus 3. või 4. raskusastmele leiti 6%-l patsientidest uuringus A ning 8%-l patsientidest uuringus B. 3. ja 4. raskusastmega tõusud olid üldiselt asümptomaatilised ja pöörduvad pärast ravi katkestamist. Patsiendid tavaliselt jätkasid ravi väiksema annusega ilma retsidiivide tekketa, kuigi ühel patsiendil uuringus A (<1%) ja kolmel patsiendil uuringus B (1%) oli vaja ravi täielikult lõpetada. ALAT tõusu rohkem kui 3 x ULN ja üldbilirubiini tõusu üle 2 x ULN samaaegse alkaalse fosfataasi tõusuta täheldati olemasolevate laboratoorsete andmete põhjal mõlemas kliinilises uuringus ühel patsiendil 375-st (<0,5%). Maksaanalüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, tuleb jälgida vähemalt kaks korda kuus ravi esimese kahe kuu jooksul, seejärel kord kuus ja kliinilise vajaduse korral, kusjuures

sagedamini tuleb kordustest teha 2., 3. või 4. astme tõusu korral. Transaminaaside tõusuga patsientide kohta vt lõik 4.2.

Hematoloogiliste laborianalüüside kõrvalekalded

Uuringus A täheldati <3%-l patsientidest nii leukotsüütide kui ka trombotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele. Neutrofiilide ja lümfotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele esines vastavalt 10%-l ja 14%-l patsientidest. Uuringus B täheldati 3%-l patsientidest leukotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele, neutrofiilide langust 3. või 4. raskusastmele 9%-l, lümfotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele esines 14%-l ning trombotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele esines <1%-l patsientidest. Täieliku verepildi analüüsi koos valgeliblede analüüsiga tuleb läbi viia kliinilise näidustuse korral ning kordusanalüüse tuleb teha sagedamini 3. või 4. raskusastmel esinevate kõrvalekallete puhul või kui tõuseb palavik või tekib infektsioon. Laboratoorsete vereanalüüside kõrvalekalletega patsientide kohta vaata lõiku 4.2.

4.9 Üleannustamine

XALKORI üleannustamise kohta andmed puuduvad. Selle ravimpreparaadi üleannustamise ravi seisneb üldises toetusravis. XALKORI jaoks ei ole antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained – proteiin-kinaasi inhibiitor; ATC-kood: L01XE16.

Toimemehhanism

Krisotiniib on selektiivne väiksemolekuline ALK retseptori türosiinkinaasi (RTK) ja selle onkogeensete variantide (st ALK liitumisjuhtude ja valitud ALK mutatsioonide) inhibiitor. Krisotiniib on samuti hepatotsüütide kasvufaktori retseptori (*Hepatocyte Growth Factor Receptor*, HGFR, c-Met) RTK inhibiitor. Krisotiniib näitas kontsentratsioonist sõltuvat ALK ja c-Met-i kinaasi aktiivsuse inhibeerimist biokeemilistes proovides ning rakuproovides inhibeeris see fosforüleerimist ja muutis kinaasist sõltuvaid fenotüüpe. Krisotiniib näitas tugevat ja selektiivset kasvuinhibitsiooni aktiivsust ning see indutseeris apoptoosi kasvajarakuliinides, kus väljendusid ALK liitumisjuhud (sealhulgas EML4-ALK ja NPM-ALK) või *ALK* või *MET* geenilookuste amplifikatsioon. Krisotiniib näitas kasvajavastast toimet, sealhulgas märgitud tsütoreduktiivset kasvajavastast aktiivsust hiirtel, kes omasid kasvajalist võõrkude, kus esines ALK liitvalke. Krisotiniibi kasvajavastane toime oli annusest sõltuv ja korreleerus farmakodünaamilise ALK liitvalkude (sealhulgas EML4-ALK ja NPM-ALK) fosforülatsiooni inhibeerimisega kasvajates *in vivo*.

Kliinilised uuringud

XALKORI monoteraapia kasutamist ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC ravis uuriti kahes mitmekeskuselises ühe rühmaga uuringus [uuringud A (A8081001) ja B (A8081005)]. Nendes uuringutes osalenud patsientidest allpool kirjeldatud haiged said eelnevalt süsteemset ravi paikselt kaugelearenenud või kaugmetastaasidega haiguse tõttu. Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli mõlemas uuringus objektiivne ravivastuse määr (O*bjective Response Rate*, ORR), mis põhines RECISTi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumitel. Teisesed tulemusnäitajad olid aeg tuumori vastuseni (*Time to Tumour Response*, (TTR), vastuse kestus (*Duration of Response*, DR), haiguse kontrolli alla saamise määr (*Disease Control Rate*, DCR), progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival*, PFS) ja üldine elulemus (*Overall Survival*, OS). Randomiseeritud kliinilistest uuringutest pärinevad võrdlevad efektiivsusandmed ei ole veel kättesaadavad.

Patsientidele anti 250 mg krisotiniibi suukaudselt kaks korda ööpäevas. Uuringute A ja B demograafilised ning haiguse tunnused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Demograafilised ja haiguse tunnused uuringutes A ja B

Omadused	**Uuring A N=125**	**Uuring B N=261**
Sugu, n (%)		
Meessoost	63 (50)	119 (46)
Naissoost	62 (50)	142 (54)
Vanus (aastates), n (%)		
Mediaan (vahemik)	51 (21…79)	52 (24…82)
<65-aastased	107 (86)	231 (89)
≥65-aastased	18 (14)	30 (11)
Rass, n (%)		
Valged	76 (61)	152 (58)
Mustanahalised	5 (4)	8 (3)
Asiaadid	37 (30)	96 (37)
Muud	7 (6)	5 (2)
Suitsetamine, n (%)		
Ei suitseta	90 (72)	176 (67)
Endine suitsetaja	34 (27)	73 (28)
Suitsetaja	1 (1)	12 (5)
Haigusseisund		
Paikselt kaugelearenenud	7 (6)	21 (8)
Kaugmetastaasidega	118 (94)	240 (92)
Histoloogiline klassifikatsioon		
Adenokartsinoom	122 (98)	242 (93)
Suurerakuline kartsinoom	1 (1)	4 (2)
Lamerakuline kartsinoom	1 (1)	3 (1)
Adenoskvamoosne kartsinoom	0 (0)	3 (1)
Muud	1 (1)	9 (3)
ECOG PS baastasemel, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2…3[a]	16 (13)	47 (18)
Eelnev kiiritusravi		
Ei	51 (41)	107 (41)
Jah	74 (59)	153 (59)
Pole teada	0 (0)	1 (1)
Kaugelearenenud haiguse eelnev süsteemne ravi		
Kaugelearenenud/kaugmetastaaside raviskeemide arv		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

[a] Hõlmab 1 patsienti ECOG PS väärtusega 1 sõelumisel, aga oli 3 baastasemel

Uuringus A pidi kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel uuringus osalemiseks olema ALK-positiivsed kasvajad. ALK-positiivsed NSCLC-d määrati mitmete lokaalsete kliinilise uuringute proovidega.

Andmete kogumise lõpetamisel kaasati uuringusse A 125 eelnevalt ravitud ALK-positiivsete kaugelearenenud NSCLC-dega patsienti. Keskmine ravi kestus oli 42 nädalat.

Uuringus B pidi kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel uuringus osalemiseks olema ALK-positiivsed kasvajad. ALK-positiivsed NSCLC-d määrati „Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit“ analüüsi kasutades.

Andmete kogumise lõpetamisel analüüsiti uuringus B 261 eelnevalt ravitud ALK-positiivsete kaugelearenenud NSCLC-dega patsienti. Keskmine ravi kestus oli 25 nädalat.

Uuringute A ja B peamised tõhususe andmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Uuringute A ja B tõhususe andmed ALK-positiivsete kaugelearenenud NSCLC-de korral

Tõhususe tunnus	**Uuring A (N=125)**	**Uuring B (N=261)**
Objektiivne ravivastuse määr[a] [% (95% usaldusintervall (*confidence interval*, CI)]	**60% (51%, 69%)**	**53% (47%, 60%)**
Aeg kuni kasvaja reageerimiseni [keskmine (vahemik)]	7,9 nädalat (2,1 nädalat, 39,6 nädalat)	6,1 nädalat (4,9 nädalat, 30,4 nädalat)
Ravivastuse kestus[b] [keskmine (95% CI)]	**48,1 nädalat (35,7 nädalat, 64,1 nädalat)**	**42,9 nädalat (36,1 nädalat, 49,7 nädalat)**
Haiguse kontrollituse määr[c] 8. nädalal (uuring A) [% (95% CI)]; 6. nädalal (uuring B) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
Progressioonivaba elulemus[b] [keskmine (95% CI)]	**9,2 kuud (7,3 kuud, 12,7 kuud)**	**8,5 kuud (6,5 kuud, 9,9 kuud)**
Keskmine üldine elulemus	Ei saavutatud	Ei saavutatud
Üldise elulemuse tõenäosus 12. kuul[b] [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

[a]Vastuse hindamine ei olnud võimalik uuringus A 4 patsiendil ja uuringus B 6 patsiendil
[b]Hinnang põhineb Kaplani-Meieri meetodil
[c]RECIST-määratletud täieliku ja osalise ravivastusega ning stabiilse haigusega patsientide osakaal 8. nädalal (uuring A) või 6 nädalal (uuring B)

Mitte-adenokartsinoomi histoloogia

Uuringutest A ja B on saadaval informatsioon ainult 29 patsiendi kohta, kelle ravivastust oli võimalik hinnata ja kellel oli mitte-adenokartsinoomiga mitteväikerakuline kopsuvähk. Osalist ravivastust täheldati neist 10 patsiendil objektiivse ravivastuse määraga 31%, mis oli väiksem kui objektiivne ravivastuse määr uuringutes A (60%) ja B (53%)). Võrdlused objektiivse ravivastuse määraga selles NSCLC alagrupis, keda raviti standardse keemiaraviga, ei ole veel kättesaadavad.

Eakad patsiendid

XALKORI kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval hulgal üle 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et välja selgitada, kas nad reageerivad ravile samamoodi kui nooremad patsiendid. Uuringus A olid 125 patsiendist 18 (14%) üle 65-aastased. Uuringus B olid 261 patsiendist 30 (11%) üle 65-aastased. Ükski patsient uuringus A või B ei olnud 85-aastane või vanem.

Ajumetastaasidega patsiendid

Uuringusse B võeti kakskümmend patsienti, kellel esinesid asümptomaatilised ajumetastaasid, mida ei kiiritatud, ja kellest seitsmeteistkümnel oli võimalik anda hinnang nii ajumetastaaside kui kasvaja süsteemse ravivastuse kohta. Nendest 17 patsiendist kaheksal (47%) avaldusid ravivastused ajus, mis vastasid või ületasid kasvaja süsteemse ravivastuse ja kahel (25%) patsiendil täheldati täielikku ajumetastaaside ravivastust. Nendest 17 patsiendist üheksal (53%) avaldusid kasvaja süsteemsed ravivastused, mis ületasid ajumetastaaside ravivastuse, ja kaheksal (89%) patsiendil täheldati aju haiguse stabiliseerumist vähemalt kolmel kasvaja hindamisel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada XALKORIga läbi viidud uuringute tulemused laste NSCLC ühe või mitme alarühma kohta. Kopsuvähk on haiguste loetelus, mille puhul andmetest lastel on loobutud, sest see haigus ei esine tavaliselt lastel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Heakskiidu tingimused

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et oodatakse edasisi tõendeid selle ravimi kohta, sealhulgas standardse keemiaravi (pemetrekseed või dotsetakseel) võrdlusuuringu tulemusi antud näidustusel. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast tühja kõhuga suukaudse üksikannuse võtmist saavutab krisotiniib maksimaalse kontsentratsiooni keskmiselt 4…6 tunniga. Manustamisel kaks korda ööpäevas saavutati tasakaaluseisund 15 päevaga. Krisotiniibi absoluutse biosaadavuse piiriks oli 43% pärast ühekordse 250 mg annuse suukaudset manustamist.

Rasvane toit vähendas tervetele vabatahtlikele manustatud krisotiniibi 250 mg üksikannuse AUC_{inf} ja C_{max} väärtusi ligikaudu 14% võrra. Krisotiniibi võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Krisotiniibi geomeetriline keskmine jaotusruumala (Vss) oli pärast veenisisese 50 mg annuse manustamist 1772 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele plasmast kudedesse.

Krisotiniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* on 91% ja see ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. *In vitro* uuringud viitavad, et krisotiniib on P-glükoproteiinide (P-gp) substraat.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et krisotiniibi metaboolses lagundamises osalevad peamiselt CYP3A4/5 ensüümid. Peamised metaboolsed rajad inimesel olid piperidiini ringi oksüdatsioon krisotiniiblaktaamiks ja *O*-dealküleerimine koos järgneva 2. faasi *O*-dealküleeritud metaboliitide konjugatsiooniga.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidel näitasid, et krisotiniib on CYP3A pöördumatu inhibiitor (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringud viitasid, et kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniib-vahendatud metabolismi inhibeerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks ensüümidele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP2D6.

In vitro uuringud inimese maksarakkudel viitasid, et kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniibi vahendatud metabolismi indutseerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks ensüümidele CYP1A2 või CYP3A. Siiski ei saa välistada krisotiniibi vahendatud indutseerimist teiste pregnaan X retseptorite (PXR) poolt reguleeritud ensüümide (nt CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) puhul (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast krisotiniibi üksikannust oli krisotiniibi näiv plasma poolväärtusaeg patsientidel 42 tundi.

Pärast radioaktiivselt märgistatud krisotiniibi ühekordset suukaudse 250 mg annuse manustamist tervetele isikutele eritus väljaheite ja uriiniga vastavalt 63% ja 22% manustatud annusest. Muutmata kujul esines krisotiniib väljaheites ja uriinis vastavalt umbes 53% ja 2,3% manustatud annusest.

Manustamine koos ravimitega, mis on transporterite substraadid

Krisotiniib on *in vitro* P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Seega, krisotiniib võib suurendada koosmanustatavate P-gp substraadiks olevate ravimite plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5).

In vitro ei inhibeerinud krisotiniib terapeutilistes annustes inimese maksa transportvalke OATP1B1 või OATP1B3. Seega, kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniibi vahendatud maksa transporterite inhibeerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks nendele transporteritele.

Farmakokineetika spetsiifilistes patsientide rühmades

Maksapuudulikkus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole krisotiniibi toimet uuritud. Kliinilistes uuringutes välistati patsiendid, kellel ALAT või ASAT olid >2,5 x ULN või kui muude pahaloomuliste protsesside tõttu olid need >5,0 x ULN, aga ka juhul, kui üldbilirubiin oli >1,5 x ULN (vt lõik 4.2).

Neerupuudulikkus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge (kreatiniini kliirens [CLcr] 60 kuni 90 ml/min) või keskmise neerukahjustusega (CLcr 30 kuni 60 ml/min) patsientidel. Minimaalsete kontsentratsioonide tasakaaluseisund nendes kahes rühmas sarnanes normaalse neerutalitlusega (CLcr üle 90 ml/min) patsientidele uuringutes A ja B. Andmed puuduvad raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta. Seetõttu ei saa ametlikke annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).

Rahvus

Pärast 250 mg kaks korda ööpäevas annuse võtmist olid asiaatidel tasakaaluseisundi krisotiniibi C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 1,57- (90% CI: 1,16…2,13) ja 1,50-kordse (90% CI: 1,10…2,04) erinevusega võrreldes mitte-asiaatidega.

Eakad patsiendid

Andmed selle alagrupi patsientide kohta on piiratud (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1). Ametlikult ei ole vanuse mõju krisotiniibi farmakokineetikale hinnatud.

Südame elektrofüsioloogia

Krisotiniibi võimet pikendada QT intervalli hinnati kõigil patsientidel, kes võtsid 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas. Pärast ühekordse annuse manustamist ja tasakaaluseisundi saavutamist koguti kolme järjestikuse EKG andmed, et hinnata krisotiniibi toimet QT intervallile. QTcF (Fridericia meetodil korrigeeritud QT) oli ≥500 ms neljal patsiendil 382-st (1%) ning 15-l patsiendil 364-st (4,1%) esines automaatsel masinloetud EKG hindamisel QTcF pikenemine baastaseme väärtusest ≥60 ms. QTcF andmete tsentraalne kalduvuse analüüs näitas, et QTcF-i kõrgeim kahepoolse 90% usaldusintervalli ülemine piir oli <15 ms protokollis defineeritud ajapunktides. Farmakokineetiline ja -dünaamiline analüüs viitas seostele krisotiniibi plasmakontsentratsiooni ja QTc vahel (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel hõlmasid kuni 3 kuud kestnud korduva manustamise toksilisuse uuringutes peamised märklaudorganitega seotud toimed seedetrakti (oksendamine, väljaheite muutused, kõhukinnisus), südameveresoonkonda (ioonkanalite segablokaad, aeglustunud südame löögisagedus ja

alanenud vererõhk, suurenenud LVEDP, GRS ja PR intervallid ning vähenenud südamelihase kontraktiilsus) või reproduktiivsüsteemi (testikulaarses pahhüteenis seemnerakkude degeneratsioon, munasarja folliikulite üksikute rakkude nekroos). Nende leidude korral olid täheldatavat toimet mitteavaldavad tasemed (NOAEL) kas subterapeutilised või kuni 5-kordsed inimesel kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavad AUC-d. Muud leiud olid ilma toksilisuse korrelatsioonita seotud toimetega maksale (maksa transaminaaside tõus) ja võrkkesta funktsioonidele ning võimaliku fosfolipidoosiga mitmetes elundites.

Krisotiniib ei olnud *in vitro* mutageenne pöördmutatsiooni (Ames) testides bakteritel. Krisotiniib oli aneugeenne *in vitro* mikronukleaarses Hiina hamstri munasarjarakkude testis ning *in vitro* inimese lümfotsüüdi kromosoomi aberratsioonitestis. Inimese lümfotsüütides täheldati tsütotoksiliste kontsentratsioonide puhul kromosoomide strukturaalsete aberratsioonide vähest suurenemist. Aneugeensuse NOAEL oli ligikaudu 4-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Kartsinogeensuse uuringuid krisotiniibiga ei ole läbi viidud.

Loomadel ei ole spetsiifilisi uuringuid krisotiniibi toime väljaselgitamiseks viljakusele läbi viidud, kuigi rottidel tehtud korduva manustamise toksilisuse uuringute põhjal arvatakse krisotiniibil olevat kahjulik toime inimese reproduktiivfunktsioonidele ja viljakusele. Annuse ≥50 mg/kg/ööpäevas manustamisel 28 päeva (ligikaudu 2-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) jooksul leiti isaste rottide suguteedes muutused, mis sisaldasid ka testikulaarses pahhüteenis seemnerakkude degeneratsiooni. Annuse 500 mg/kg/ööpäevas manustamisel 3 päeva jooksul leiti emaste rottide suguelundites muutused, mis sisaldasid ka munasarja folliikulite üksikute rakkude nekroosi.

Krisotiniib ei osutunud teratogeenseks tiinetel rottidel või küülikutel. Rottidel täheldati implanteerumisjärgset embrüote kaotust annustes ≥50 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 0,8-kordne inimestele soovitatava annuse puhul saavutatav AUC) ja rottidel ning küülikutel täheldati kõrvaltoimeks peetavat loodete kehakaalu langust vastavalt annustes 200 ja 60 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu kahekordne inimestel kliinilise kasutamise korral saavutatav AUC).

Annuse 150 mg/kg/ööpäevas manustamisel üks kord ööpäevas 28 päeva (ligikaudu 7-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) jooksul leiti noortel rottidel kasvavates pikkades luudes vähenenud luu moodustumine. Noorloomadel ei ole teisi lastel tekkida võivaid toksilisi toimeid uuritud.

In vitro fototoksilisuse uuringu tulemused näitasid, et krisotiniibil võib olla fototoksiline potentsiaal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv
Šellak
Propüleenglükool
Kaaliumhüdroksiid

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüpropüleenist korgiga HDPE pudelid, sisaldavad 60 kõvakapslit.

PVC/alumiiniumblistrid, mis sisaldab 10 kõvakapslit.

Iga pappkarp sisaldab 60 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XALKORI 250 mg kõvakapsel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Roosa läbipaistmatu kõvakapsel, kaanele on trükitud “Pfizer” ja korpusele “CRZ 250 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

XALKORI on näidustatud täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkinaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikerakulise kopsuvähi (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi XALKORIga peab alustama ja jälgima kasvajavastaste ravimite kogemusega arst.

ALK proov

Patsientide selekteerimiseks enne ravi XALKORIga on vajalik täpne ja kinnitatud ALK proov (vt uuringutes kasutatud proovide kohta lõik 5.1)

ALK-positiivse NSCLC hindamine peab toimuma laborites, kus on piisavad oskused spetsiifilise tehnoloogia kasutamiseks.

Annustamine

Soovitatav XALKORI annustamine on 250 mg kaks korda ööpäevas (500 mg ööpäevas) pideva ravina. Ravi peab jätkuma kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Teatud patsientidel võib individuaalse lähenemise alusel kaaluda ravi pikendamist pärast haiguse objektiivset progresseerumist, kuigi täiendavat kasu ei ole täheldatud.

Kui XALKORI annus jääb vahele, siis tuleb see ära võtta kohe, kui patsiendile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 6 tundi, siis vahelejäänud kapslit võtma ei pea. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Annuse kohandamine

Annustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine võib vajalik olla, kuid see lähtub individuaalsest ohutusest ja talutavusest. Kui annuse vähendamine on vajalik, siis tuleb XALKORI annust vähendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui edasine annuse vähendamine on vajalik, siis tuleb annust muuta 250 mg-ni üks kord ööpäevas, olenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest.

Annuse vähendamise juhised hematoloogilise ja mittehematoloogilise toksilisuse korral on esitatud tabelis 1 ja 2.

Tabel 1. XALKORI annuse muudatused – hematoloogiline toksilisus[a]

CTCAE[b] raskusaste	XALKORI ravi
3. aste	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata sama annustamise skeemi
4. aste	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata 200 mg kaks korda ööpäevas[c]

[a]Välja arvatud lümfopeenia
[b]Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)
[c]Retsidiivi korral tuleb ravi katkestada, kuni haigus on paranenud vähemalt 2. astmeni, siis jätkata manustamist 250 mg üks kord ööpäevas. Ravi XALKORIga peab lõpetama püsivalt, kui 4. astmel tekib retsidiiv.

Tabel 2. XALKORI annuse muudatused – mittehematoloogiline toksilisus

CTCAE[a] raskusaste	XALKORI ravi
3. või 4. astmel alaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) tõus koos 1. astme üldbilirubiini tõusuga	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni või baastasemeni, siis jätkata 200 mg kaks korda ööpäevas[b]
2., 3. või 4. astme ALAT või ASAT tõus koos samaaegse 2., 3. või 4. astme üldbilirubiini tõusuga (kolestaasi või hemolüüsi puudumisel)	Püsiv katkestamine
Mis tahes astmel pneumoniit[c]	Püsiv katkestamine
3. astme QTc pikenemine	Ravi katkestamine, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni, siis jätkata 200 mg kaks korda ööpäevas[b]
4. astme QTc pikenemine	Püsiv katkestamine

[a]NCI kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid
[b]Retsidiivi korral, tuleb ravi katkestada, kuni haigus on paranenud vähemalt 1. astmeni, siis jätkata manustamist 250 mg üks kord ööpäevas. Ravi XALKORIga peab lõpetama püsivalt, kui 3. või 4. astmel tekib retsidiiv.
[c] Ei ole seotud NSCLC progressiooni, muu kopsuhaiguse, nakkuse või kiirituse mõjuga. Pneumoniidi kahtlusel tuleb ravi XALKORIga katkestada ning peab lõplikult peatama, kui diagnoositakse raviga seotud pneumoniit.

Maksakahjustus

XALKORIt ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Kliinilistes uuringutes välistati patsiendid, kellel ASAT või ALAT olid >2,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) või kui muude pahaloomuliste protsesside tõttu olid need >5,0 x ULN, aga ka juhul, kui üldbilirubiin oli >1,5 korra suurem kui ULN. Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul tuleb XALKORIga ravimisel olla ettevaatlik (vt tabel 2 ja lõik 4.8). XALKORIt ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientide ravimiseks, vt lõik 4.3.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge [kreatiniini kliirens (CLcr) 60…90 ml/min] või keskmise neerukahjustusega (CLcr 30…60 ml/min) patsientidel. Minimaalsete kontsentratsioonide tasakaaluseisund nendes kahes rühmas sarnanes normaalse neerutalitlusega (CLcr üle 90 ml/min)

patsientidele uuringutes A ja B. Raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta ei ole andmeid saadaval (vt lõik 5.2). Seetõttu ei saa ametlikke annustamissoovitusi anda.

Eakad

XALKORI kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval hulgal patsiente vanuses 65-aastat ja vanemaid, et välja selgitada, kas nad vastavad ravile samamoodi kui nooremad patsiendid. Uuringus A olid 125 patsiendist 18 (14%) vanuses 65-aastaset ja vanemad. Uuringus B olid 261 patsiendist 30 (11%) vanuses 65-aastat ja vanemad (vt lõik 5.2). Arvestades piiratud andmetega selle alagrupi patsientide kohta, ei saa ametlikke annustamissoovitusi anda enne, kui vastavad andmed muutuvad kättesaadavaks.

Lapsed

XALKORI ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, eelistatult koos veega ja neid ei tohi purustada, lahustada ega avada. Neid võib võtta koos söögiga või ilma. Greipi või greipfruudimahla tuleb vältida, sest see võib suurendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni. Vältima peab naistepuna, sest see võib vähendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus krisotiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske makskahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepatotoksilisus

Esinenud on surmaga lõppenud ravimiga seotud hepatotoksilisust. Need juhud on esinenud ravi ajal XALKORIga kliinilistes uuringutes vähem kui 1%-l patsientidest. Samaaegset ALAT tõusu rohkem kui 3 x ULN ja üldbilirubiini tõusu üle 2 x ULN ilma alkaalse fosfataasi tõusuta on kliinilistes uuringutes täheldatud 1%-l patsientidest. ALAT tõusu suurenemine 3. või 4. raskusastmele leiti 6%-l patsientidest uuringus A ning 8%-l patsientidest uuringus B. 3. ja 4. raskusastmega tõusud olid üldiselt asümptomaatilised ja pärast ravi katkestamist pöörduvad. Patsiendid tavaliselt jätkasid ravi väiksema annusega ilma retsidiivide tekketa, kuigi ühel patsiendil uuringus A (<1%) ning kolmel patsiendil uuringus B (1%) oli vaja ravi täielikult lõpetada. Transaminaaside tõus tekkis tavaliselt esimese kahe ravikuu jooksul. XALKORIt ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientide ravimiseks (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8). Maksaanalüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, tuleb jälgida kaks korda kuus ravi esimese kahe kuu jooksul, seejärel kord kuus kliinilise vajaduse korral, kusjuures sagedamini tuleb kordusproov teha 2., 3. või 4. astme tõusu korral. Transaminaaside tõusuga patsientide kohta vt lõik 4.2.

Pneumoniit

XALKORIt on seostatud raske, eluohtliku ja raviga seotud surmava pneumoniidiga kliinilistes uuringutes A ja B sagedusega 4 patsienti 386-st (1%). Kõik need juhtumid leidsid aset kahe kuu jooksul pärast ravi algust. Jälgida tuleb patsiendi pneumoniidile viitavaid kopsusümptomeid. Pneumoniidi kahtluse korral tuleb ravi XALKORIga katkestada. Teised pneumoniidi põhjused tuleb välistada ja ravi XALKORIga peab patsientidel pneumoniidi diagnoosimisel püsivalt lõpetama (vt lõik 4.2).

QT intervalli pikenemine

Täheldatud on QTc pikenemist, mis võib põhjustada ventrikulaarsete tahhüarütmiate (nt *torsade de pointes*) või äkksurma suurenenud riski. QTc pikenemise risk võib olla suurenenud patsientidel, kes võtavad samal ajal antiarütmikume, ja patsientidel, kellel esinevad oluline varasem südamehaigus, bradükardia või elektrolüütide häired (nt sekundaarselt kõhulahtisuse või oksendamise tõttu). XALKORIt tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on esinenud või kellel on eelsoodumus QTc pikenemiseks või kes manustavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli. Kasutades nendel patsientidel XALKORIt, on soovitatav perioodiline elektrokardiogrammi ja elektrolüütide jälgimine. QTc pikenemisega patsientide kohta vt lõik 4.2.

Nägemishäired

Nägemishäired tekkisid patsientidel uuringus A ja uuringus B. Oftalmoloogiline hindamine tuleb teha juhul, kui nägemishäired püsivad või süvenevad (vt lõik 4.8).

Ravimitevahelised koostoimed

Vältida tuleb krisotiniibi kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite/indutseerijatega ja kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (vt lõik 4.5).

Eakad patsiendid

≥65-aastaste patsientide kohta on andmeid vähe ning üle 85-aastaste patsientide kohta andmed puuduvad.

Mitte-adenokartsinoomi histoloogia

Piiratud teave on olemas ALK-positiivse mitteadenokartsinoomi histoloogiaga NSCLC-ga patsientide kohta. Kliiniline kasulikkus võib selles alapopulatsioonis olla väiksem ja seda tuleb enne individuaalsete raviotsuste tegemist arvestada (vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Ravimid, mis võivad suurendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas

Krisotiniibi kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega võib suurendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas. Krisotiniibi kasutamisel suukaudse üksikannusena 150 mg koos ketokonasooliga (200 mg kaks korda ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, oli tulemuseks krisotiniibi suurenenud sisaldus plasmas, kus krisotiniibi AUC_{inf} ja C_{max} väärtused olid vastavalt 3,2 ja 1,4 korda suuremad võrreldes olukorraga, kui krisotiniibi kasutati üksikravimina.

Vältima peab kasutamist koos tugevatega CYP3A4 inhibiitoritega (mõned proteaasi inhibiitorid nagu atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, ning teatud seenevastased asoolid nagu itrakonasool, ketokonasool ja vorikonasool, aga ka teatud makroliidid nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja troleandomütsiin). Greipfruut või greipfruudimahl võivad suurendada krisotiniibi plasmakontsentratsiooni ja seda tuleb vältida (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Peale selle ei ole CYP3A inhibiitorite mõju tasakaaluseisundis krisotiniibi toimele kindlaks tehtud.

Ravimid, mis võivad vähendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas

Krisotiniibi 250 mg ühekordse annuse kasutamisel koos rifampitsiiniga (600 mg üks kord ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 indutseerija, oli tulemuseks krisotiniibi vähenenud AUC_{inf} ja C_{max} väärtused

vastavalt 82% ja 69% võrreldes olukorraga, kui krisotiniibi kasutati üksikravimina. Krisotiniibi kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada krisotiniibi kontsentratsiooni plasmas. Vältida tuleb kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega sealhulgas, aga mitte ainult, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja naistepuna ürt (vt lõik 4.4). Peale selle ei ole CYP3A indutseerijate mõju tasakaaluseisundis krisotiniibi toimele kindlaks tehtud.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib krisotiniib mõjutada

Pärast 28-päevast krisotiniibi manustamist vähihaigetele annuses 250 mg kaks korda ööpäevas oli suukaudse midasolaami AUC 3,7 korda kõrgem kui midasolaami manustamisel üksikannusena, mis viitab sellele, et krisotiniib on keskmine CYP3A inhibiitor. Seetõttu tuleb vältida krisotiniibi manustamist koos CYP3A substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, sealhulgas, kuid mitte ainult alfentaniil, tsisapriid, tsüklosporiin, ergotamiini derivaadid, fentanüül, pimosiid, kvinidiin, siroliimus ja takroliimus (vt lõik 4.4). Kui on vaja kasutada nende ravimite kombinatsioone, tuleb patsiente hoolikalt kliiniliselt jälgida.

Inimese maksarakkude *in vitro* uuringud on näidanud, et krisotiniib võib indutseerida pregnaani X retseptori (PXR) poolt reguleeritud ensüüme (nt CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, välja arvatud CYP3A4). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik krisotiniibi manustamisel koos ravimitega, mis enamasti metaboliseeritakse nende ensüümide poolt. Märkima peab ka mõju koosmanustatavate suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsusele.

Krisotiniibi inhibeerivat toimet UGT-dele, eriti UGT1A1-le, ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik krisotiniibi ja UGT-de substraatide kombineerimisel, nagu paratsetamool, morfiin või irinotekaan.

In vitro uuringu alusel eeldatakse, et krisotiniib inhibeerib intestinaalset P-gp-d. Seega, krisotiniibi manustamine koos ravimitega, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin), võib viimaste ravi- ja kõrvaltoimed suureneda. Krisotiniibi manustamisel koos nende ravimitega on soovitatav tähelepanelik kliiniline jälgimine.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilistes uuringutes krisotiniibiga on täheldatud QT intervalli pikenemist. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda krisotiniibi manustamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli, või ravimitega, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes*'i [nt IA klassi (kinidiin, disopüramiid) või III klassi ravimid (amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid), metadoon, tsisapriid, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne]. Nende ravimitega kombineerimisel tuleb jälgida QT intervalli (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on registreeritud bradükardiat, mistõttu tuleb krisotiniibi suure bradükardiariski tõttu kasutada ettevaatusega koos teiste bradükardiliste ravimitega (nt mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid, nagu verapamiil ja diltiaseem, beetablokaatorid, klonidiin, guanfatsiin, digoksiin, meflokviin, antikoliinesteraas, pilokarpiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Meeste ja naiste kontratseptsioon

Viljakas eas naistele tuleb soovitada vältida rasestumist ravi ajal XALKORIga.

Ravi ajal tuleb kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid ja seda kuni 90 päeva pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Rasedus

XALKORI võib rasedatele manustamisel põhjustada lootekahjustusi. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Puuduvad andmed krisotiniibi kasutamise kohta rasedatel. Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui ema kliiniline seisund nõuab ravi. Rasedaid või patsiente, kes rasestuvad krisotiniibi kasutamise ajal, või meessoost patsiente, kelle partnerid on rasedad, tuleb teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas krisotiniib ja tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimaliku lootekahjustuse tõttu tuleb ravi ajal XALKORIga soovitada emadel imetamist vältida (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Mittekliiniliste ohutuse uuringute andmete põhjal võib ravi XALKORIga vähendada nii meeste kui ka naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Nii mehed kui ka naised peavad enne ravi läbima viljakuse säilitamisega seotud nõustamise.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

XALKORI omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski, peavad patsiendid XALKORI kasutamisel olema autot juhtides või masinatega töötades ettevaatlikud, sest neil võib esineda nägemishäireid, pearinglust või väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool toodud andmed näitavad XALKORI toimet 386 patsiendil, keda eelnevalt raviti ALK-positiivse NSCLC tõttu ning kes osalesid kahes ühe rühmaga kliinilises uuringus (uuringud A ja B). Need patsiendid said alustuseks suukaudse annuse 250 mg, mida võeti pidevalt kaks korda ööpäevas. Randomiseeritud kliinilistest uuringutest pärinevad võrdlevad ohutusandmed ei ole veel kättesaadavad.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on esitatud kõrvaltoimete juhud, mida registreeriti sageli XALKORIga ravitud patsientidel. Enamik kõrvaltoimetest olid 1. ja 2. raskusastmega. Kõige sagedasemad igasuguse raskusastmega kõrvaltoimed (>20%) mõlemas uuringus olid nägemishäired, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, tursed, kõhukinnisus ja väsimus. Kõige sagedasemad 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoimed (≥3%) mõlemas uuringus olid ALAT tõus ja neutropeenia. Võimalikke tõsiseid kõrvaltoimeid nagu pneumoniiti ja QT intervalli pikenemist on kirjeldatud lõigus 4.4. Seoses kõrvaltoimetega oli annuste vähendamine vajalik 6%-l patsientidest uuringus A ja 15%-l patsientidest uuringus B. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi 2%-l patsientidest uuringus A ja 4%-l patsientidest uuringus B.

Märkus: esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000). Igas grupis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Uuringutes A[a] ja B[a] registreeritud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime, n (%)	Sagedus[b]	(N=386)	
		Kõik astmed	3. või 4. aste
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Neutropeenia	Väga sage	39 (10)	26 (7)
Leukopeenia	Sage	17 (4)	2 (<1)
Lümfopeenia	Sage	9 (2)	8 (2)
Aneemia	Sage	6 (2)	1 (<1)
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Söögiisu vähenemine	Väga sage	73 (19)	0 (0)
Hüpofosfateemia	Sage	10 (3)	6 (2)
Närvisüsteemi häired			
Neuropaatia[c]	Väga sage	44 (11)	2 (<1)
Pearinglus	Väga sage	59 (15)	0 (0)
Düsgeusia	Väga sage	51 (13)	0 (0)
Silma kahjustused			
Nägemishäired[c]	Väga sage	225 (58)	1 (<1)
Südame häired			
Bradükardia[c]	Sage	14 (4)	0 (0)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Pneumoniit	Sage	4 (1)	4 (1)[d]
Seedetrakti häired			
Oksendamine	Väga sage	157 (41)	3 (<1)
Iiveldus	Väga sage	208 (54)	2 (<1)
Kõhulahtisus	Väga sage	160 (42)	2 (<1)
Kõhukinnisus	Väga sage	111 (29)	0 (0)
Söögitoruga seotud häired[c]	Sage	24 (6)	0 (0)
Düspepsia	Sage	19 (5)	0 (0)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve	Sage	35 (9)	0 (0)
Neerude ja kuseteede häired			
Neerutsüst[e]	Aeg-ajalt	2 (<1)	1 (<1)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus[c]	Väga sage	86 (22)	6 (2)
Turse[c]	Väga sage	104 (27)	0 (0)
Uuringud			
Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine	Väga sage	53 (14)	20 (5)
	Sage	4 (1)	2 (<1)
Pikenenud QT elektrokardiogrammil	Sage	38 (10)	7 (2)
Aspartaadiaminotransferaasi sisalduse suurenemine Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine	Sage	9 (2)	0 (0)

[a] Uuringus A kasutati NCI kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite (CTCAE) versiooni 3.0, ja uuringus B kasutati NCI CTCAE versiooni 4.0

[b] Põhineb suurimatel sagedustel uuringu A ja uuringu B vahel

[c] Sisaldab juhtusid terminite rühmades: tursed (tursed, perifeersed tursed), söögitoruga seotud häired (gastroösofageaalne reflukshaigus, valulik neelamine, söögitoru valulikkus, söögitoru haavand, söögitoru põletik, refluksösofagiit, neelamisraskused, ebamugavustunne ülakõhus), neuropaatia (närvivalu, perifeerne neuropaatia, paresteesia, motoorne või sensomotoorne perifeerne neuropaatia, tundlikkushäired), nägemishäired (kahelinägemine, fotopsia, ähmastunud nägemine, nägemise halvenemine, klaaskeha hõljumid), bradükardia (bradükardia, siinusbradükardia) ja väsimus (jõuetus, väsimus)

[d] Sisaldab ühte 5. raskusastme juhtu
[e] Hõlmab neerutsüstide kogumit

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hepatotoksilisus

Esinenud on surmaga lõppenud ravimiga seotud hepatotoksilisust. Need juhud on esinenud ravi ajal XALKORIga kliinilistes uuringutes vähem kui 1%-l patsientidest. ALAT tõusu rohkem kui 3 x ULN ja üldbilirubiini tõusu üle 2 x ULN samaaegse alkaalse fosfataasi tõusuta on kliinilistes uuringutes täheldatud vähem kui 1%-l patsientidest. ALAT tõus 3. või 4. raskusastmele leiti 6%-l patsientidest uuringus A ning 8%-l patsientidest uuringus B. 3. ja 4. raskusastmega tõusud olid üldiselt asümptomaatilised ja pöörduvad pärast ravi katkestamist. Patsiendid tavaliselt jätkasid ravi väiksema annusega ilma retsidiivide tekketa, kuigi ühel patsiendil uuringus A (<1%) ja kolmel patsiendil uuringus B (1%) oli vaja ravi täielikult lõpetada. Transaminaaside tõus tekkis tavaliselt esimese kahe ravikuu jooksul. XALKORIt ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientide ravimiseks (vt lõik 4.2, 4.3 ja 4.4). Maksaanalüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, tuleb jälgida kaks korda kuus ravi esimese kahe kuu jooksul, seejärel kord kuus ja kliinilise vajaduse korral, kusjuures sagedamini tuleb kordustest teha 2., 3. või 4. astme tõusu korral. Transaminaaside tõusuga patsientide kohta vt lõik 4.2.

Nägemishäired

Nägemishäired sealhulgas kahelinägemine, fotopsia, ähmastunud nägemine, nägemise halvenemine ja klaaskeha hõljumid esinesid 76-l (61%) patsiendil uuringus A ja 149-l (57%) patsiendil uuringus B. Sellest nähust teatati kui kergest (96%), mõõdukast (3%) ja raskest (<1%) ning keskmiselt kulus nende nähtude ilmnemiseni 15 päeva uuringus A ja 6 päeva uuringus B. Ükski patsient uuringust A ega B ei vajanud nägemishäirete tõttu annuse kohandamist või krisotiniibravi püsivat lõpetamist, kuigi ühel patsiendil uuringus A ja kolmel patsiendil uuringus B toimus ravi ajutine katkestamine. Oftalmoloogiline hindamine tuleb teha juhul, kui nägemishäired püsivad või süvenevad (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ja kõhukinnisus olid kõige sagedamini registreeritud seedetraktiga seotud kõrvalnähud, mille raskusaste oli peamiselt 1. tasemel. Seedetrakti häirete toetusravi võib sisaldada tavapärast oksendamisvastast ja/või kõhulahtisuse vastast ravi või lahtistavaid ravimeid.

Närvisüsteemi häired

Tabelis 3 määratletud neuropaatia, peamiselt perifeerne neuropaatia, esines 11-l (9%) patsiendil uuringus A ja 33-l (13%) patsiendil uuringus B, olles enamasti 1. raskusastmega. Pearinglust ja maitsetundlikkuse häireid registreeriti nendes uuringutes samuti väga sageli, kuid kõik need oli 1. või 2. raskusastmega.

Laboratoorsed kõrvalekalded/proovid

Transaminaaside tõus

ALAT tõus 3. või 4. raskusastmele leiti 6%-l patsientidest uuringus A ning 8%-l patsientidest uuringus B. 3. ja 4. raskusastmega tõusud olid üldiselt asümptomaatilised ja pöörduvad pärast ravi katkestamist. Patsiendid tavaliselt jätkasid ravi väiksema annusega ilma retsidiivide tekketa, kuigi ühel patsiendil uuringus A (<1%) ja kolmel patsiendil uuringus B (1%) oli vaja ravi täielikult lõpetada. ALAT tõusu rohkem kui 3 x ULN ja üldbilirubiini tõusu üle 2 x ULN samaaegse alkaalse fosfataasi tõusuta täheldati olemasolevate laboratoorsete andmete põhjal mõlemas kliinilises uuringus ühel patsiendil 375-st (<0,5%). Maksaanalüüse, sealhulgas ALAT, ASAT ja üldbilirubiin, tuleb jälgida vähemalt kaks korda kuus ravi esimese kahe kuu jooksul, seejärel kord kuus ja kliinilise vajaduse korral, kusjuures

sagedamini tuleb kordustest teha 2., 3. või 4. astme tõusu korral. Transaminaaside tõusuga patsientide kohta vt lõik 4.2.

Hematoloogiliste laborianalüüside kõrvalekalded

Uuringus A täheldati <3%-l patsientidest nii leukotsüütide kui ka trombotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele. Neutrofiilide ja lümfotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele esines vastavalt 10%-l ja 14%-l patsientidest. Uuringus B täheldati 3%-l patsientidest leukotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele, neutrofiilide langust 3. või 4. raskusastmele 9%-l, lümfotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele esines 14%-l ning trombotsüütide langust 3. või 4. raskusastmele esines <1%-l patsientidest. Täieliku verepildi analüüsi koos valgeliblede analüüsiga tuleb läbi viia kliinilise näidustuse korral ning kordusanalüüse tuleb teha sagedamini 3. või 4. raskusastmel esinevate kõrvalekallete puhul või kui tõuseb palavik või tekib infektsioon. Laboratoorsete vereanalüüside kõrvalekalletega patsientide kohta vaata lõiku 4.2.

4.9 Üleannustamine

XALKORI üleannustamise kohta andmed puuduvad. Selle ravimpreparaadi üleannustamise ravi seisneb üldises toetusravis. XALKORI jaoks ei ole antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained – proteiin-kinaasi inhibiitor; ATC-kood: L01XE16.

Toimemehhanism

Krisotiniib on selektiivne väiksemolekuline ALK retseptori türosiinkinaasi (RTK) ja selle onkogeensete variantide (st ALK liitumisjuhtude ja valitud ALK mutatsioonide) inhibiitor. Krisotiniib on samuti hepatotsüütide kasvufaktori retseptori (*Hepatocyte Growth Factor Receptor*, HGFR, c-Met) RTK inhibiitor. Krisotiniib näitas kontsentratsioonist sõltuvat ALK ja c-Met-i kinaasi aktiivsuse inhibeerimist biokeemilistes proovides ning rakuproovides inhibeeris see fosforüleerimist ja muutis kinaasist sõltuvaid fenotüüpe. Krisotiniib näitas tugevat ja selektiivset kasvuinhibitsiooni aktiivsust ning see indutseeris apoptoosi kasvajarakuliinides, kus väljendusid ALK liitumisjuhud (sealhulgas EML4-ALK ja NPM-ALK) või *ALK* või *MET* geenilookuste amplifikatsioon. Krisotiniib näitas kasvajavastast toimet, sealhulgas märgitud tsütoreduktiivset kasvajavastast aktiivsust hiirtel, kes omasid kasvajalist võõrkude, kus esines ALK liitvalke. Krisotiniibi kasvajavastane toime oli annusest sõltuv ja korreleerus farmakodünaamilise ALK liitvalkude (sealhulgas EML4-ALK ja NPM-ALK) fosforülatsiooni inhibeerimisega kasvajates *in vivo*.

Kliinilised uuringud

XALKORI monoteraapia kasutamist ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC ravis uuriti kahes mitmekeskuselises ühe rühmaga uuringus [uuringud A (A8081001) ja B (A8081005)]. Nendes uuringutes osalenud patsientidest allpool kirjeldatud haiged said eelnevalt süsteemset ravi paikselt kaugelearenenud või kaugmetastaasidega haiguse tõttu. Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli mõlemas uuringus objektiivne ravivastuse määr (O*bjective Response Rate*, ORR), mis põhines RECISTi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumitel. Teisesed tulemusnäitajad olid aeg tuumori vastuseni (*Time to Tumour Response*, (TTR), vastuse kestus (*Duration of Response*, DR), haiguse kontrolli alla saamise määr (*Disease Control Rate*, DCR), progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival*, PFS) ja üldine elulemus (*Overall Survival*, OS). Randomiseeritud kliinilistest uuringutest pärinevad võrdlevad efektiivsusandmed ei ole veel kättesaadavad.

Patsientidele anti 250 mg krisotiniibi suukaudselt kaks korda ööpäevas. Uuringute A ja B demograafilised ning haiguse tunnused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Demograafilised ja haiguse tunnused uuringutes A ja B

Omadused	**Uuring A N=125**	**Uuring B N=261**
Sugu, n (%)		
Meessoost	63 (50)	119 (46)
Naissoost	62 (50)	142 (54)
Vanus (aastates), n (%)		
Mediaan (vahemik)	51 (21…79)	52 (24…82)
<65-aastased	107 (86)	231 (89)
≥65-aastased	18 (14)	30 (11)
Rass, n (%)		
Valged	76 (61)	152 (58)
Mustanahalised	5 (4)	8 (3)
Asiaadid	37 (30)	96 (37)
Muud	7 (6)	5 (2)
Suitsetamine, n (%)		
Ei suitseta	90 (72)	176 (67)
Endine suitsetaja	34 (27)	73 (28)
Suitsetaja	1 (1)	12 (5)
Haigusseisund		
Paikselt kaugelearenenud	7 (6)	21 (8)
Kaugmetastaasidega	118 (94)	240 (92)
Histoloogiline klassifikatsioon		
Adenokartsinoom	122 (98)	242 (93)
Suurerakuline kartsinoom	1 (1)	4 (2)
Lamerakuline kartsinoom	1 (1)	3 (1)
Adenoskvamoosne kartsinoom	0 (0)	3 (1)
Muud	1 (1)	9 (3)
ECOG PS baastasemel, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2…3[a]	16 (13)	47 (18)
Eelnev kiiritusravi		
Ei	51 (41)	107 (41)
Jah	74 (59)	153 (59)
Pole teada	0 (0)	1 (1)
Kaugelearenenud haiguse eelnev süsteemne ravi		
Kaugelearenenud/kaugmetastaaside raviskeemide arv		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

[a] Hõlmab 1 patsienti ECOG PS väärtusega 1 sõelumisel, aga oli 3 baastasemel

Uuringus A pidi kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel uuringus osalemiseks olema ALK-positiivsed kasvajad. ALK-positiivsed NSCLC-d määrati mitmete lokaalsete kliinilise uuringute proovidega.

Andmete kogumise lõpetamisel kaasati uuringusse A 125 eelnevalt ravitud ALK-positiivsete kaugelearenenud NSCLC-dega patsienti. Keskmine ravi kestus oli 42 nädalat.

Uuringus B pidi kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel uuringus osalemiseks olema ALK-positiivsed kasvajad. ALK-positiivsed NSCLC-d määrati „Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit“ analüüsi kasutades.

Andmete kogumise lõpetamisel analüüsiti uuringus B 261 eelnevalt ravitud ALK-positiivsete kaugelearenenud NSCLC-dega patsienti. Keskmine ravi kestus oli 25 nädalat.

Uuringute A ja B peamised tõhususe andmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Uuringute A ja B tõhususe andmed ALK-positiivsete kaugelearenenud NSCLC-de korral

Tõhususe tunnus	**Uuring A (N=125)**	**Uuring B (N=261)**
Objektiivne ravivastuse määr[a] [% (95% usaldusintervall (*confidence interval*, CI)]	**60% (51%, 69%)**	**53% (47%, 60%)**
Aeg kuni kasvaja reageerimiseni [keskmine (vahemik)]	7,9 nädalat (2,1 nädalat, 39,6 nädalat)	6,1 nädalat (4,9 nädalat, 30,4 nädalat)
Ravivastuse kestus[b] [keskmine (95% CI)]	**48,1 nädalat (35,7 nädalat, 64,1 nädalat)**	**42,9 nädalat (36,1 nädalat, 49,7 nädalat)**
Haiguse kontrollituse määr[c] 8. nädalal (uuring A) [% (95% CI)]; 6. nädalal (uuring B) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
Progressioonivaba elulemus[b] [keskmine (95% CI)]	**9,2 kuud (7,3 kuud, 12,7 kuud)**	**8,5 kuud (6,5 kuud, 9,9 kuud)**
Keskmine üldine elulemus	Ei saavutatud	Ei saavutatud
Üldise elulemuse tõenäosus 12. kuul[b] [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

[a]Vastuse hindamine ei olnud võimalik uuringus A 4 patsiendil ja uuringus B 6 patsiendil
[b]Hinnang põhineb Kaplani-Meieri meetodil
[c]RECIST-määratletud täieliku ja osalise ravivastusega ning stabiilse haigusega patsientide osakaal 8. nädalal (uuring A) või 6 nädalal (uuring B)

Mitte-adenokartsinoomi histoloogia

Uuringutest A ja B on saadaval informatsioon ainult 29 patsiendi kohta, kelle ravivastust oli võimalik hinnata ja kellel oli mitte-adenokartsinoomiga mitteväikerakuline kopsuvähk. Osalist ravivastust täheldati neist 10 patsiendil objektiivse ravivastuse määraga 31%, mis oli väiksem kui objektiivne ravivastuse määr uuringutes A (60%) ja B (53%)). Võrdlused objektiivse ravivastuse määraga selles NSCLC alagrupis, keda raviti standardse keemiaraviga, ei ole veel kättesaadavad.

Eakad patsiendid

XALKORI kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval hulgal üle 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et välja selgitada, kas nad reageerivad ravile samamoodi kui nooremad patsiendid. Uuringus A olid 125 patsiendist 18 (14%) üle 65-aastased. Uuringus B olid 261 patsiendist 30 (11%) üle 65-aastased. Ükski patsient uuringus A või B ei olnud 85-aastane või vanem.

Ajumetastaasidega patsiendid

Uuringusse B võeti kakskümmend patsienti, kellel esinesid asümptomaatilised ajumetastaasid, mida ei kiiritatud, ja kellest seitsmeteistkümnel oli võimalik anda hinnang nii ajumetastaaside kui kasvaja süsteemse ravivastuse kohta. Nendest 17 patsiendist kaheksal (47%) avaldusid ravivastused ajus, mis vastasid või ületasid kasvaja süsteemse ravivastuse ja kahel (25%) patsiendil täheldati täielikku ajumetastaaside ravivastust. Nendest 17 patsiendist üheksal (53%) avaldusid kasvaja süsteemsed ravivastused, mis ületasid ajumetastaaside ravivastuse, ja kaheksal (89%) patsiendil täheldati aju haiguse stabiliseerumist vähemalt kolmel kasvaja hindamisel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada XALKORIga läbi viidud uuringute tulemused laste NSCLC ühe või mitme alarühma kohta. Kopsuvähk on haiguste loetelus, mille puhul andmetest lastel on loobutud, sest see haigus ei esine tavaliselt lastel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Heakskiidu tingimused

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et oodatakse edasisi tõendeid selle ravimi kohta, sealhulgas standardse keemiaravi (pemetrekseed või dotsetakseel) võrdlusuuringu tulemusi antud näidustusel. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast tühja kõhuga suukaudse üksikannuse võtmist saavutab krisotiniib maksimaalse kontsentratsiooni keskmiselt 4…6 tunniga. Manustamisel kaks korda ööpäevas saavutati tasakaaluseisund 15 päevaga. Krisotiniibi absoluutse biosaadavuse piiriks oli 43% pärast ühekordse 250 mg annuse suukaudset manustamist.

Rasvane toit vähendas tervetele vabatahtlikele manustatud krisotiniibi 250 mg üksikannuse AUC_{inf} ja C_{max} väärtusi ligikaudu 14% võrra. Krisotiniibi võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Krisotiniibi geomeetriline keskmine jaotusruumala (Vss) oli pärast veenisisese 50 mg annuse manustamist 1772 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele plasmast kudedesse.

Krisotiniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* on 91% ja see ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. *In vitro* uuringud viitavad, et krisotiniib on P-glükoproteiinide (P-gp) substraat.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et krisotiniibi metaboolses lagundamises osalevad peamiselt CYP3A4/5 ensüümid. Peamised metaboolsed rajad inimesel olid piperidiini ringi oksüdatsioon krisotiniiblaktaamiks ja *O*-dealküleerimine koos järgneva 2. faasi *O*-dealküleeritud metaboliitide konjugatsiooniga.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidel näitasid, et krisotiniib on CYP3A pöördumatu inhibiitor (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringud viitasid, et kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniib-vahendatud metabolismi inhibeerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks ensüümidele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP2D6.

In vitro uuringud inimese maksarakkudel viitasid, et kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniibi vahendatud metabolismi indutseerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks ensüümidele CYP1A2 või CYP3A. Siiski ei saa välistada krisotiniibi vahendatud indutseerimist teiste pregnaan X retseptorite (PXR) poolt reguleeritud ensüümide (nt CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) puhul (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast krisotiniibi üksikannust oli krisotiniibi näiv plasma poolväärtusaeg patsientidel 42 tundi.

Pärast radioaktiivselt märgistatud krisotiniibi ühekordset suukaudse 250 mg annuse manustamist tervetele isikutele eritus väljaheite ja uriiniga vastavalt 63% ja 22% manustatud annusest. Muutmata kujul esines krisotiniib väljaheites ja uriinis vastavalt umbes 53% ja 2,3% manustatud annusest.

Manustamine koos ravimitega, mis on transporterite substraadid

Krisotiniib on *in vitro* P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Seega, krisotiniib võib suurendada koosmanustatavate P-gp substraadiks olevate ravimite plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5).

In vitro ei inhibeerinud krisotiniib terapeutilistes annustes inimese maksa transportvalke OATP1B1 või OATP1B3. Seega, kliinilised ravimitevahelised koostoimed ei teki tõenäoliselt krisotiniibi vahendatud maksa transporterite inhibeerimise tulemusel ravimitega, mis on substraatideks nendele transporteritele.

Farmakokineetika spetsiifilistes patsientide rühmades

Maksapuudulikkus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole krisotiniibi toimet uuritud. Kliinilistes uuringutes välistati patsiendid, kellel ALAT või ASAT olid >2,5 x ULN või kui muude pahaloomuliste protsesside tõttu olid need >5,0 x ULN, aga ka juhul, kui üldbilirubiin oli >1,5 x ULN (vt lõik 4.2).

Neerupuudulikkus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge (kreatiniini kliirens [CLcr] 60 kuni 90 ml/min) või keskmise neerukahjustusega (CLcr 30 kuni 60 ml/min) patsientidel. Minimaalsete kontsentratsioonide tasakaaluseisund nendes kahes rühmas sarnanes normaalse neerutalitlusega (CLcr üle 90 ml/min) patsientidele uuringutes A ja B. Andmed puuduvad raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta. Seetõttu ei saa ametlikke annustamissoovitusi anda (vt lõik 4.2).

Rahvus

Pärast 250 mg kaks korda ööpäevas annuse võtmist olid asiaatidel tasakaaluseisundi krisotiniibi C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 1,57- (90% CI: 1,16…2,13) ja 1,50-kordse (90% CI: 1,10…2,04) erinevusega võrreldes mitte-asiaatidega.

Eakad patsiendid

Andmed selle alagrupi patsientide kohta on piiratud (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1). Ametlikult ei ole vanuse mõju krisotiniibi farmakokineetikale hinnatud.

Südame elektrofüsioloogia

Krisotiniibi võimet pikendada QT intervalli hinnati kõigil patsientidel, kes võtsid 250 mg krisotiniibi kaks korda ööpäevas. Pärast ühekordse annuse manustamist ja tasakaaluseisundi saavutamist koguti kolme järjestikuse EKG andmed, et hinnata krisotiniibi toimet QT intervallile. QTcF (Fridericia meetodil korrigeeritud QT) oli ≥500 ms neljal patsiendil 382-st (1%) ning 15-l patsiendil 364-st (4,1%) esines automaatsel masinloetud EKG hindamisel QTcF pikenemine baastaseme väärtusest ≥60 ms. QTcF andmete tsentraalne kalduvuse analüüs näitas, et QTcF-i kõrgeim kahepoolse 90% usaldusintervalli ülemine piir oli <15 ms protokollis defineeritud ajapunktides. Farmakokineetiline ja -dünaamiline analüüs viitas seostele krisotiniibi plasmakontsentratsiooni ja QTc vahel (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel hõlmasid kuni 3 kuud kestnud korduva manustamise toksilisuse uuringutes peamised märklaudorganitega seotud toimed seedetrakti (oksendamine, väljaheite muutused, kõhukinnisus), südameveresoonkonda (ioonkanalite segablokaad, aeglustunud südame löögisagedus ja

alanenud vererõhk, suurenenud LVEDP, GRS ja PR intervallid ning vähenenud südamelihase kontraktiilsus) või reproduktiivsüsteemi (testikulaarses pahhüteenis seemnerakkude degeneratsioon, munasarja folliikulite üksikute rakkude nekroos). Nende leidude korral olid täheldatavat toimet mitteavaldavad tasemed (NOAEL) kas subterapeutilised või kuni 5-kordsed inimesel kliiniliste annuste kasutamisel saavutatavad AUC-d. Muud leiud olid ilma toksilisuse korrelatsioonita seotud toimetega maksale (maksa transaminaaside tõus) ja võrkkesta funktsioonidele ning võimaliku fosfolipidoosiga mitmetes elundites.

Krisotiniib ei olnud *in vitro* mutageenne pöördmutatsiooni (Ames) testides bakteritel. Krisotiniib oli aneugeenne *in vitro* mikronukleaarses Hiina hamstri munasarjarakkude testis ning *in vitro* inimese lümfotsüüdi kromosoomi aberratsionitestis. Inimese lümfotsüütides täheldati tsütotoksiliste kontsentratsioonide puhul kromosoomide strukturaalsete aberratsioonide vähest suurenemist. Aneugeensuse NOAEL oli ligikaudu 4-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Kartsinogeensuse uuringuid krisotiniibiga ei ole läbi viidud.

Loomadel ei ole spetsiifilisi uuringuid krisotiniibi toime väljaselgitamiseks viljakusele läbi viidud, kuigi rottidel tehtud korduva manustamise toksilisuse uuringute põhjal arvatakse krisotiniibil olevat kahjulik toime inimese reproduktiivfunktsioonidele ja viljakusele. Annuse ≥50 mg/kg/ööpäevas manustamisel 28 päeva (ligikaudu 2-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) jooksul leiti isaste rottide suguteedes muutused, mis sisaldasid ka testikulaarses pahhüteenis seemnerakkude degeneratsiooni. Annuse 500 mg/kg/ööpäevas manustamisel 3 päeva jooksul leiti emaste rottide suguelundites muutused, mis sisaldasid ka munasarja folliikulite üksikute rakkude nekroosi.

Krisotiniib ei osutunud teratogeenseks tiinetel rottidel või küülikutel. Rottidel täheldati implanteerumisjärgset embrüote kaotust annustes ≥50 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 0,8-kordne inimestele soovitatava annuse puhul saavutatav AUC) ja rottidel ning küülikutel täheldati kõrvaltoimeks peetavat loodete kehakaalu langust vastavalt annustes 200 ja 60 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu kahekordne inimestel kliinilise kasutamise korral saavutatav AUC).

Annuse 150 mg/kg/ööpäevas manustamisel üks kord ööpäevas 28 päeva (ligikaudu 7-kordne AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) jooksul leiti noortel rottidel kasvavates pikkades luudes vähenenud luu moodustumine. Noorloomadel ei ole teisi lastel tekkida võivaid toksilisi toimeid uuritud.

In vitro fototoksilisuse uuringu tulemused näitasid, et krisotiniibil võib olla fototoksiline potentsiaal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumtärklisglükolaat (Tüüp A)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv
Šellak
Propüleenglükool
Kaaliumhüdroksiid

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüpropüleenist korgiga HDPE pudelid, sisaldavad 60 kõvakapslit.

PVC/alumiiniumblistrid, mis sisaldab 10 kõvakapslit.

Iga pappkarp sisaldab 60 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutav tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimiohutuse järelevalve süsteem
Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava
Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelevalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelevalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Ravimiameti nõudel.

RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Enne ravimi turule toomist igas Euroopa Liidu liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusmaterjalide sisu ja formaadi Ravimiametiga. Koolitusmaterjalide lõplik sõnastus peab olema kooskõlas kinnitatud tooteinfoga.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et turule tulekul ja turuletuleku järgselt, varustab ta koolitusplaaniga kõiki meditsiinitöötajaid, kes eeldatavalt kasutavad ja/või kirjutavad XALKORIt välja.

Koolitusplaan peab sisaldama järgnevat:

1. Ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht.
2. Teabematerjalid tervishoiutöötajatele.
3. Patsiendi trükis, sealhulgas patsiendi hoiatuskaart (tekst kokkuleppe kohaselt inimravimite komiteega).

Teabematerjalid tervishoiutöötajale peavad sisaldama järgmisi olulisi elemente:

1. XALKORI pikendab QTc intervalli, mis võib põhjustada ventrikulaarsete tahhüarütmiate (nt *torsade de pointes*) või äkksurma suurenenud riski.
2. QTc pikenemise risk võib olla suurenenud patsientidel, kes võtavad samal ajal antiarütmikume, ja patsientidel, kellel esinevad oluline varasem südamehaigus, bradükardia või elektrolüütide häired (nt sekundaarselt kõhulahtisuse või oksendamise tõttu).
3. XALKORIt tuleb manustada ettevaatlikult patsientidele:
   a. Kellel on anamneesis soodumus QTc pikenemiseks.
   b. Kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli.
4. XALKORI kasutamisel neil patsientidel tuleb kaaluda vajadust perioodiliseks jälgimiseks elektrokardiogrammidega ja elektrolüütide mõõtmiseks.
5. Patsiendid, kellel tekib 3. astme QTc pikenemine, peavad lõpetama XALKORI võtmise kuni taastumiseni ≤1. astmeni ja seejärel jätkama ravimi võtmist annuses 200 mg kaks korda ööpäevas.
6. Patsiendid, kellel tekib 4. astme QTc pikenemine, peavad püsivalt lõpetama XALKORI võtmise.
7. XALKORI võib põhjustada nägemishäireid, sealhulgas kahelinägemist, nägemise hägustumist, nägemise halvenemist ja klaaskeha hõljumeid.
8. Nägemishäire püsimisel või süvenemisel tuleb kaaluda oftalmoloogilist läbivaatust.
9. Krisotiniibi samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega/indutseerijatega ja kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega tuleb vältida.
10. Vajadus nõustada patsiente QTc pikenemise ja nägemishäirete riski osas ning teavitada neid, milliste sümptomite ja nähtude suhtes olla valvel ning mida teha.
11. Patsiendi hoiatuskaart ja selle kasutamine.

ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) viib müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul läbi järgmised meetmed:

Kirjeldus	**Kuupäev**
Müügiloa hoidja kohustub esitama CSR uuringu A8081007, eeldatav esitamise aeg esimene kvartal 2013. CSR peab sisaldama progressiooni järgse ravi lõpptulemuste detailset analüüsi uuringus 1007, samuti baastaseme andmeid rassiti (kaukaasia/aasia).	Kvartal 1, 2013
Müügiloa hoidja kohustub esitama uuendatud ohutuse (SAE ja surmad) ja tõhususe (PFS, OS) andmeid mõlema 1001 ja 1005 uuringu kohta. Müügiloa hoidja peab võrdlema ja seletama krisotiniibi võimalikke OS erinevusi kolmes uuringus (1001, 1005 ja 1007).	Kvartal 1, 2013
Müügiloa hoidja kohustub esitama ohutusülevaate peamistest (tõsistest) maksahaigustest, mis on kättesaadavad krisotiniibi peamistes uuringutes 1001, 1005 ja 1007.	Kvartal 1, 2013

MÜÜGILOAJÄRGSED KOHUSTUSED

Müügiloa hoidja viib ettenähtud aja jooksul läbi järgmised meetmeid:

Kirjeldus	**Kuupäev**
Kasu/riski võrdluse (krisotiniib vs kemoteraapia) küsimuste lahendamiseks ALK-positiivse NSCLC mitteadenokartsinoomi histoloogiaga patsientidel, kohustub müügiloa hoidja esitama lisa andmeid/-analüüse , sealhulgas võrdlevaid andmeid võrdlusuuringust (A8081007), et hinnata krisotiniibi kasu/riski (PFS/OS/ORR/ohutus) versus ALK-positiivse NSCLC patsientide kemoteraapia, vastavalt histoloogiale (adenokartsinoom vs muu).	Kvartal 1, 2013

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI - SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XALKORI 200 mg kõvakapslid
Krisotiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road

Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/0/00/000/000

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

XALKORI 200 mg

AKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XALKORI 200 mg kõvakapslid
Krisotiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/0/00/000/000

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

XALKORI 200 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

XALKORI 200 mg kõvakapslid
Krisotiniib

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XALKORI 250 mg kõvakapslid
Krisotiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/0/00/000/000

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

XALKORI 250 mg

AKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XALKORI 250 mg kõvakapslid
Krisotiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/0/00/000/000

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

XALKORI 250 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XALKORI 250 mg kõvakapslid
Krisotiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

XALKORI 200 mg kõvakapslid
XALKORI 250 mg kõvakapslid
Krisotiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on XALKORI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne XALKORI võtmist
3. Kuidas XALKORIt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas XALKORIt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on XALKORI ja milleks seda kasutatakse

XALKORI on kasvajavastane ravim, mis sisaldab toimeainet krisotiniibi, mida kasutatakse täiskasvanutel sellise kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakuliseks kopsuvähiks, mis avaldub spetsiifilise ümberpaigutuse või defekti tõttu geenis, mida kutsutakse anaplastilise lümfoomi kinaasiks (ALK).

XALKORIt võidakse teile määrata, kui teie haigus on edasiarenenud staadiumis ja eelnev ravi ei ole aidanud teie haigust peatada.

XALKORI võib aeglustada või peatada kopsuvähi kasvamist. See võib vähendada kasvaja suurust.

Kui teil tekib küsimusi XALKORI toime või selle ravimi määramise kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne XALKORI kasutamist

Ärge võtke XALKORIt
- kui olete selle ravimi toimeaine (krisotiniibi) või mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on raske maksahaigus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne XALKORI võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on olnud kerge või keskmine maksahaigus;

- kui teil on olnud kopsuprobleeme. Mõned kopsuprobleemid võivad halveneda ravi ajal XALKORIga, sest XALKORI võib ravi ajal tekitada kopsupõletikku. Haigusnähud võivad sarnaneda kopsuvähi sümptomitega. Rääkige oma arstile kohe, kui teie haigusnähud süvenevad või tekivad uued nähud, sealhulgas hingamisraskused ja õhupuudus, köha koos või ilma rögata või palavik;

- kui teile on öeldud, et teil on elektrokardiogrammil (EKG) näha kõrvalkaldeid südame töös, mida nimetatakse QT intervalli pikenemiseks;

- kui teil on nägemishäired (valgussähvatuste nägemine, ähmastunud nägemine ja kahelinägemine);

- kui te võtate hetkel ravimeid, mis on loetletud lõigus ***Muud ravimid ja XALKORI.***

Enamik kättesaadavast teabest pärineb teatud spetsiifilist histoloogilist tüüpi ALK-positiivse NSCLC-ga (adenokartsinoomiga) patsientidelt; muu histoloogia puhul on teave piiratud.

Lapsed ja noorukid
Lapsi ja noorukeid ei soovitata selle ravimiga ravida. See näidustus ei laiene lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja XALKORI
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasaarvatud taimsed preparaadid ja käsimüügi ravimid.

Eriti võivad koos XALKORIga suurendada kõrvaltoimete riski järgmised ravimid:
- klaritromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste ravimiks;
- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, mida kasutatakse HIV-nakkuse ja AIDS-i raviks.

XALKORI efektiivsust võivad vähendada järgmised ravimid:
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsiavastases ravis epilepsiahoogude või krampide ravimiseks);
- rifabutiin, rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum)*, mis on taimne depressiooni ravim.

XALKORI võib suurendada kõrvalnähte, mis on seotud järgmiste ravimitega:
- alfentaniil ja teised lühitoimelised opiaadid nagu fentanüül (kirurgilistel operatsioonidel kasutatavad valuvaigistid);
- kinidiin, digoksiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid, verapamiil ja diltiaseem, mida kasutatakse südameprobleemide korral;
- pimosiid, mis on mõeldud psüühiliste haiguste raviks;
- tsisapriid, mida kasutatakse seedeprobleemide korral;
- tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus, mida kasutatakse transplantatsioonihaigetel;
- tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin, dihüdroergotamiin), mida kasutatakse migreeni raviks;
- dabigatraan, mis on verehüübimise aeglustamiseks mõeldud antikoagulant;
- kolhitsiin, mida kasutakse podagra raviks;
- pravastatiin, mida kasutatakse kolesteroolitasemete alandamiseks;
- klonidiin ja guanfatsiin, mida kasutatakse kõrgvererõhutõve korral;
- meflokviin, mida kasutatakse malaaria ennetamiseks;
- pilokarpiin, mida kasutatakse glaukoomi raviks (raske silmahaigus);
- antikoliinesteraasid, mida kasutatakse lihasfunktsiooni taastamiseks;
- antipsühhootikumid, mida kasutatakse vaimsete haiguste raviks;
- moksifloksatsiin, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- metadoon, mida kasutatakse valu ravimiseks ja opioidsõltuvuse asendusraviks.

Nende ravimite võtmist *tuleb* ravi ajal XALKORIga vältida.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

Kui te võtate XALKORI kasutamise ajal suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, võivad need olla efektiivsed.

XALKORI koos toidu, joogi ja alkoholiga
Te võite XALKORIt võtta koos toiduga või ilma, kuid ravi ajal XALKORIga peate vältima greipfruudimahla joomist ja greibifruudi söömist, sest need võivad muuta XALKORI kogust teie organismis.

Rasedus ja imetamine
Rääkige oma arsti või apteekriga enne selle ravimi kasutamist, kui te olete rase, kavatsete rasestuda või toidate last rinnaga.

Naistel on soovitatav vältida rasestumist ja meestel ei soovitata eostada lapsi ravi ajal XALKORIga, sest ravim võib last kahjustada. Kui on mingigi võimalus, et seda ravimit kasutav inimene võib rasestuda või isaks saada, siis tuleb ravi ajal kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid ja seda vähemalt kuni 90 päeva pärast ravi lõppu kuna suukaudsed kontratseptiivid võivad olla ebaefektiivsed XALKORI võtmise ajal.

Ravi ajal XALKORIga ei tohi last rinnaga toita. XALKORI võib kahjustada rinnaga toidetavat imikut.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Eriti ettevaatlik tuleb olla autojuhtimisel ja masinate kasutamisel, sest XALKORIt võtvatel patsientidel võivad esineda nägemishäired, pearinglus ja väsimus.

3. Kuidas XALKORIt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus on üks 250 mg kapsel suukaudselt kaks korda ööpäevas (üldkogus 500 mg).
- Võtke üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul.
- Võtke kapsleid iga päev samal ajal.
- Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma selleta, alati tuleb välistada greipfruuti.
- Neelake kapsel tervelt alla ja ärge purustage, lahustage ega avage kapsleid.

Vajaduse korral võib teie arst otsustada vähendada annust 200 mg-ni suukaudselt kaks korda ööpäevas (üldkogus 400 mg) ja kui edasine annuse vähendamine on vajalik, siis vähendada seda kuni 250 mg-ni suukaudselt üks kord ööpäevas.

Kui te võtate XALKORIt rohkem kui ette nähtud
Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga, kui te olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid. Te võite vajada meditsiinilist järelvalvet.

Kui te unustate XALKORIt võtta
Mida teha, kui te unustate kapsli võtta, sõltub sellest, kui palju aega on järgmise annuse võtmiseni.

- Kui teie järgmise annuseni on **6 tundi või rohkem**, siis võtke unustatud kapsel kohe, kui see teile meenub.
  Seejärel võtke järgmine kapsel õigel ajal.
- Kui teie järgmise annuseni on **alla 6 tunni**, siis jätke unustatud kapsel vahele.
  Seejärel võtke järgmine kapsel õigel ajal.

Öelge oma arstile järgmisel visiidil, et te unustasite annuse võtta.

Ärge võtke kahekordset annust (kaks kapslit samal ajal), kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate XALKORI võtmise
Oluline on võtta XALKORIt iga päev nii kaua, kui arst teile seda määrab. Kui te ei ole võimeline võtma ravimit nii nagu arst on teile määranud või te tunnete, et te ei vaja seda ravimit enam, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne XALKORI võtmist”).

- Kõrvalekalded maksafunktsioonis
  Rääkige kohe oma arstiga, kui te tunnete end tavalisest väsinumana, teie nahk ja silmavalged muutuvad kollaseks, teie uriin muutub tumedaks või pruuniks (tee värvi), teil esineb iiveldust, oksendamist või söögiisu vähenemist, kui teil esineb valu paremal pool kõhus, kui teie nahk sügeleb või verevalumid tekivad kergemini kui tavaliselt. Teie arst võib teha vereanalüüse, et kontrollida teie maksafunktsiooni, ja kui tulemused ei ole normaalsed, võib arst otsustada XALKORI annust alandada või teie ravi lõpetada.

- Kopsupõletik
  Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib hingamisraskusi, eelkõige kui need on seotud köha või palavikuga.

- Peapööritus, minestamine või ebamugavustunne rinnus
  Rääkige kohe oma arstiga, kui te tunnete neid sümptomeid, mis võivad olla märgiks südame elektrilise aktiivsuse muutumisest (nähtav elektrokardiogrammil) või rütmihäiretest. Teie arst võib teha elektrokardiogramme, et kontrollida, kas ravi ajal XALKORIga on teie südamega probleeme.

Teised kõrvaltoimed mis võivad XALKORIga tekkida on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel patsiendil 10-st):

- Muutused maksafunktsiooni vereanalüüsides.
- Nägemishäired (valgussähvatuste nägemine, ähmastunud nägemine ja kahelinägemine, mis tekivad tihti varakult pärast ravi algust XALKORIga).
- Neuropaatia (tuimus või „nõeltega torkimise“ tunne liigestes, jäsemetes või lihastes).
- Pearinglus.
- Väsimus.
- Tursed (liigne vedelik kehakudedes, mis põhjustab paistetust kätel ja jalgadel).
- Seedehäired, sealhulgas iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus ja söögitoru häired.
- Isu langus.
- Maitsetundlikkuse muutused.
- Nahalööve.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda 1…10 patsiendil 100-st):

- Punaste vereliblede vähenemine (aneemia), valgete vereliblede (mis on tähtsad võitluses nakkustega) ja vereliistakute (mis on olulised vere hüübimisel) hulga vähenemine.
- Seedehäired.
- Aeglustunud südame löögisagedus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1…10 patsiendil 1000-st):

- Suletud vedelikukotid neerude ümber (neerutsüstide kogumid).

5. Kuidas XALKORIt säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja blistril pärast "EXP:". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida XALKORI sisaldab

– XALKORI toimeaine on krisotiniib. XALKORI kapslid on saadaval erinevate tugevustega.
XALKORI 200 mg: üks kõvakapsel sisaldab 200 mg krisotiniibi.
XALKORI 250 mg: üks kõvakapsel sisaldab 250 mg krisotiniibi.

– Teised koostisosad on:
Kapsli sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumtärklisglükolaat (Tüüp A), magneesiumstearaat.
Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171) ja punane raudoksiid (E172ii).
Trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172i).

Kuidas XALKORI välja näeb ja pakendi sisu

XALKORI 200 mg on müügil kõvade želatiinkapslitena, mis on roosa kaane ja valge korpusega ning mille kaanele on musta tindiga trükitud "Pfizer" ja korpusele "CRZ 200".

XALKORI 250 mg on müügil kõvade želatiinkapslitena, mis on roosa kaane ja korpusega ning mille kaanele on musta tindiga trükitud "Pfizer" ja korpusele "CRZ 250".

Ravim on saadaval 60 kõvakapsliga blisterpakkides ja 60 kõvakapsliga plastpudelites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstatte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

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

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Sverige
Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel.: + 370 52 51 4000

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.
See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.
Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD KOKKUVÕTE TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti esitatud kokkuvõte:

- **Tingimuslik müügiluba**

Inimravimite komitee on arvamusel, et riski ja kasulikkuse suhe on soodne, et soovitada anda tingimuslik müügiluba, mida on täpsemalt kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.