

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
XALKORI 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

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

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

XALKORI jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer).

XALKORI jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

XALKORI jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Badanie ALK i ROS1

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

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

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.

W przypadku pominięcia dawki, produkt należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dostosowanie dawki

W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. U 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC w badaniach klinicznych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$) prowadzącymi do czasowego odstawienia produktu były neutropenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wymioty i nudności. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były zwiększenie aktywności aminotransferaz i neutropenia. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę produktu XALKORI należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Zalecenia dotyczące zmniejszania dawki po wystąpieniu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych podano w Tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Dostosowanie dawki produktu XALKORI – hematologiczne działania toksyczne^{a, b}

Stopień CTCAE^c	Leczenie produktem XALKORI
Stopień 3.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 2 ., następnie powrócić do tego samego schematu dawkowania
Stopień 4.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 2 ., następnie powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę ^d

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

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu XALKORI – niehematologiczne działania toksyczne

Stopień CTCAE^a	Leczenie produktem XALKORI
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) stopnia 3. lub 4. ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia ≤ 1 .	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 . lub wartości początkowej, następnie powrócić do dawki 250 mg raz na dobę i zwiększyć dawkę do 200 mg dwa razy na dobę w przypadku stwierdzenia tolerancji klinicznej ^b
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 2., 3. lub 4. z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2., 3. lub 4. (przy braku cholestazy lub hemolizy)	Na stałe odstawić
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenie płuc jakiegokolwiek stopnia ^c	Odstawić w przypadku podejrzenia ILD/zapalenia płuc, a jeśli rozpoznane ^c zostanie ILD/zapalenie płuc związane z leczeniem — odstawić na stałe
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 3.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 ., sprawdzić i, jeśli konieczne, skorygować stężenia elektrolitów, następnie powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę ^b
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 4.	Na stałe odstawić
Bradykardia stopnia 2., 3. ^{c, d} Objawowa, może być ciężka i istotna klinicznie; wskazana interwencja kliniczna	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej Ocenić stosowane jednocześnie produkty lecznicze powodujące bradykardię, a także przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze Jeśli ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych wywołał bradykardię i odstawiono go lub zmodyfikowano jego dawkę, powrócić do wcześniej stosowanej dawki po uzyskaniu stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii, lub jeśli produkt leczniczy powodujący bradykardię nie został odstawiony ani nie zmodyfikowano jego dawki, powrócić do stosowania w zmniejszonej dawce po uzyskaniu stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej
Bradykardia stopnia 4. ^{c, d, e} Stan zagrażający życiu; wskazana pilna interwencja	Odstawić na stałe, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii Jeśli ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii i odstawiono go lub zmodyfikowano jego dawkę, powrócić do dawki 250 mg raz na dobę po uzyskaniu stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej, często monitorując stan pacjenta
Zaburzenia oka (utrata wzroku) stopnia 4.	Odstawić w przypadku rozpoznania ciężkiej utraty wzroku

a. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane).

- b. Odstawić XALKORI na stałe w przypadku kolejnego nawrotu stopnia ≥ 3 . (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- c. Patrz punkty 4.4 i 4.8.
- d. Częstość rytmu serca poniżej 60 uderzeń na minutę.
- e. Odstawić na stałe w przypadku nawrotu.

Zaburzenia czynności wątroby

Kryzotynib nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z przeprowadzonych badań klinicznych wyłączono pacjentów z aktywnością AspAT lub AlAT $> 2,5 \times$ górna granica normy (GGN) lub $> 5,0 \times$ GGN, jeśli było to spowodowane chorobą nowotworową, lub ze stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN. Leczenie kryzotynibem należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Kryzotynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kryzotynibu u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Nie należy ich kruszyć, rozpuszczać lub otwierać. Można je przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, gdyż mogą one powodować zwiększenie stężenia kryzotynibu w osoczu. Należy unikać stosowania ziela dziurawca zwyczajnego, gdyż może zmniejszać stężenie kryzotynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu ALK i ROS1

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

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych kryzotynibem w badaniach klinicznych zgłaszano wywołaną przez produkt hepatotoksyczność (w tym przypadki prowadzące do zgonu) (patrz punkt 4.8). Kryzotynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (w tym u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN niezależnie od aktywności AlAT/AspAT) (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8). Należy

wykonywać testy czynnościowe wątroby, w tym oznaczenie ALAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, raz w tygodniu w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz w razie wskazań klinicznych, przy czym częstsze badania konieczne są w przypadku zwiększenia tych parametrów do stopnia 2., 3. i 4. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Bradykardia

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

Niewydolność serca

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

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

Neutropenia i leukopenia

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC neutropenię stopnia 3. i 4. zgłaszano bardzo często (12%). Leukopenię stopnia 3. lub 4. zgłaszano często (3%) (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u mniej niż 0,5% pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna. Należy monitorować morfologię krwi z rozmazem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przy czym w przypadku nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., gorączki lub infekcji konieczne jest częstsze powtarzanie badań (patrz punkt 4.2).

Perforacja w obrębie przewodu pokarmowego

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

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

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

Wpływ na nerki

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Wpływ na wzrok

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu, u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC (N = 1722) ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku zgłoszono u 4 (0,2%)

pacjentów. Zgłaszano, że potencjalnymi przyczynami utraty wzroku są zanik nerwu wzrokowego i zaburzenia nerwu wzrokowego.

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

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

Interakcje lekowe

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

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

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Substancje, które mogą zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu

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

Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A (niektóre inhibitory proteaz jak atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir oraz niektóre azolowe leki przeciwgrzybicze jak itrakonazol, ketokonazol i worykonazol, niektóre makrolidy np. klarytromycyna, telitromycyna oraz troleandomycyna). Grejpfruty oraz sok grejpfrutowy mogą także zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu i należy ich unikać (patrz punkty 4.2 i 4.4). Ponadto, nie ustalono wpływu inhibitorów CYP3A na ekspozycję na kryzotynib w stanie stacjonarym.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenia kryzotynibu w osoczu

Jednoczesne podanie wielokrotnych dawek kryzotynibu (250 mg dwa razy na dobę) z wielokrotnymi dawkami ryfampicyny (600 mg raz na dobę), silnego induktora CYP3A4, spowodowało 84% i 79% zmniejszenie, odpowiednio, AUC_{tau} i C_{max} kryzotynibu w stanie stacjonarym, w porównaniu z

kryzotynibem podawanym w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, obejmujących między innymi karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, ryfampicynę i ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.4).

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

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego

Rozpuszczalność kryzotynibu w wodzie zależy od pH — niskie (kwasowe) pH powoduje zwiększenie rozpuszczalności. Podanie pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu po leczeniu esomeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni spowodowało zmniejszenie całkowitej ekspozycji (AUC_{inf}) na kryzotynib o około 10% i nie wpłynęło na zmianę maksymalnej ekspozycji (C_{max}). Zmiana całkowitej ekspozycji nie była znacząca klinicznie. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej w przypadku stosowania kryzotynibu jednocześnie z lekami zwiększającymi pH soku żołądkowego (takimi jak inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy).

Substancje, których stężenia w osoczu mogą być zmienione przez kryzotynib

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

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

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

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

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

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

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych podczas stosowania kryzotynibu obserwowano wydłużenie odstępu QT. Z tego względu należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie kryzotynibu z produktami

leczniczymi, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QT lub produktami leczniczymi, które mogą indukować *Torsades de pointes* (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA [chinidyna, dyzopiramid] lub klasy III [np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid], metadon, cyzapryd, moksyflokscyna, leki neuroleptyczne, itp.). W przypadku skojarzonego leczenia tymi produktami leczniczymi należy monitorować odstęp QT (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż u pacjentów przyjmujących produkt XALKORI mogą wystąpić objawy bradykardii (np. omdlenie, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze), zaburzenia widzenia lub zmęczenie (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na produkt XALKORI 1669 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy uczestniczyli w 2 randomizowanych badaniach fazy III (badania

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u 1722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy otrzymywali kryzotynib w 2 randomizowanych badaniach fazy III (1007 i 1014) oraz 2 jednoramiennych badaniach klinicznych (1001 i 1005) (patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do czasowego odstawienia produktu, były neutropenia (11%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (7%), wymioty (5%) i nudności (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do zmniejszenia dawki, były zwiększenie aktywności aminotransferaz (4%) i neutropenia (3%). Działania niepożądane, bez względu na przyczynę, związane z leczeniem były powodem odstawienia produktu na stałe u 302 (18%) pacjentów, przy czym najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$) były śródmiąższowa choroba płuc (1%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (1%).

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 3 przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania, które zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu (N=1722)*

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

Terminy opisujące zdarzenia, które reprezentują to samo pojęcie medyczne lub chorobę, zostały zgrupowane i wymienione w Tabeli 3, jako pojedyncze działanie niepożądane. Zdarzenia, które rzeczywiście zgłoszono w badaniu do wyznaczonej daty, i które zostały zaliczone do danego działania niepożądanego zostały podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej.

- Neutropenia (Gorączka neutropeniczna, Neutropenia, Zmniejszenie liczby neutrofilów).
- Niedokrwistość (Niedokrwistość, Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Niedokrwistość niedobarwliwa).
- Leukopenia (Leukopenia, Zmniejszenie liczby leukocytów).
- Neuropatia (Uczucie pieczenia, Zaburzenie czucia, Mrowienie, Zaburzenia chodu, Zwiększona wrażliwość, Niedoczulica, Hipotonia, Zaburzenia ruchowe, Zanik mięśni, Osłabienie mięśni, Neuralgia, Zapalenie nerwu, Neuropatia obwodowa, Neurotoksyczność, Parestezje, Obwodowa neuropatia ruchowa, Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, Obwodowa neuropatia czuciowa, Porażenie nerwu strzałkowego, Polineuropatia, Zaburzenia czuciowe, Pieczenie skóry).

- e. Zaburzenia widzenia (Podwójne widzenie, Widzenie z efektem halo, Światłowstręt, Błyski, Niewyraźne widzenie, Zmniejszenie ostrości wzroku, Jasne widzenie, , Osłabienie widzenia, Persewercja wzrokowa, Męty w ciele szklistym).
- f. Zawroty głowy (Zaburzenia równowagi, Zawroty głowy, Ortostatyczne zawroty głowy, Stan przedomdleniowy).
- g. Bradykardia (Bradykardia, Zmniejszenie częstości rytmu serca, Bradykardia zatokowa).
- h. Niewydolność serca (niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność lewokomorowa, obrzęk płuc). W badaniach klinicznych (n=1722) u 19 (1,1%) pacjentów leczonych kryzotylinibem stwierdzono niewydolność serca różnego stopnia, u 8 (0,5%) pacjentów była to choroba stopnia 3. lub 4., a u 3 (0,2%) pacjentów prowadząca do zgonu.
- i. Śródmiąższowa choroba płuc (Zespół ostrej niewydolności oddechowej, Zapalenie pęcherzyków płucnych, Śródmiąższowa choroba płuc, Zapalenie płuc).
- j. Ból brzucha (Dyskomfort w jamie brzusznej, Ból brzucha, Ból w podbrzuszu, Ból w nadbrzuszu, Tkliwość jamy brzusznej).
- k. Zapalenie przełyku (Zapalenie przełyku, Owrzodzenie przełyku).
- l. Perforacja przewodu pokarmowego (Perforacja przewodu pokarmowego, Perforacja jelit, Perforacja jelita grubego).
- m. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Nieprawidłowa czynność wątroby, Nieprawidłowy wynik badania czynności wątroby, Zwiększenie aktywności aminotransferaz).
- n. Torbiel nerki (Ropień nerki, Torbiel nerki, Krwotok z torbieli nerki, Zakażenie torbieli nerki).
- o. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny).
- p. Obrzęk (Obrzęk twarzy, Obrzęk uogólniony, Obrzęk miejscowy, Umiejscowiony obrzęk, Obrzęk, Obrzęk obwodowy, Obrzęk tkanek oczodołu).
- q. Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi (Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi, Hipogonadyzm, Hipogonadyzm wtórny).

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych u 0,1% z 1722 pacjentów leczonych kryzotylinibem zgłaszano wywołaną przez produkt hepatotoksyczność prowadzącą do zgonu. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT do wartości $\geq 3 \times$ GGN oraz stężenia całkowitej bilirubiny do wartości $\geq 2 \times$ GGN bez istotnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej ($\leq 2 \times$ GGN) obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych kryzotylinibem.

Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u odpowiednio 187 (11%) i 95 (6%) pacjentów. Przerwanie leczenia na stałe związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz było konieczne u 17 (1%) pacjentów, co sugeruje, że te działania zwykle zmniejszały się po zmodyfikowaniu dawki, co przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2). W randomizowanym badaniu 1014 fazy III zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 15% i 8% pacjentów otrzymujących kryzotylinib w porównaniu z 2% i 1% pacjentów otrzymujących chemioterapię. W randomizowanym badaniu 1007 fazy III zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 18% i 9% pacjentów otrzymujących kryzotylinib oraz u 5% i <1% pacjentów otrzymujących chemioterapię.

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

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

Kryzotynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia hepatotoksyczności i postępować zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punktach 4.2 i 4.4.

Wpływ na żołądek i jelita

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

W badaniach klinicznych kryzotynibu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu kryzotynibu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

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

W jednoramiennym badaniu pomocniczym EKG (patrz punkt 5.2) z zastosowaniem zaślepionych ręcznych pomiarów zapisów EKG, u 11 (21%) pacjentów nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące od ≥ 30 do < 60 ms, natomiast u jednego pacjenta (2%) nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiła maksymalna wartość QTcF ≥ 480 ms. Analiza tendencji centralnej wykazała, że największa średnia zmiana odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynosiła 12,3 ms (95% CI: 5,1 – 18,5 ms, średnia najmniejszych kwadratów [LS] z analizy wariancji [ANOVA]) i wystąpiła po 6 godzinach od podania dawki w dniu 1. cyklu 2. Wszystkie górne granice przedziału ufności 90% CI dla średniej zmiany najmniejszych kwadratów [LS] odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych w dniu 1. cyklu 2 wynosiły < 20 ms.

Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do arytmii i stanowi czynnik ryzyka nagłej śmierci. Klinicznie, wydłużenie odstępu QT może objawiać się jako bradykardia, zawroty głowy oraz omdlenia. Zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie oraz bradykardia mogą dodatkowo zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QTc, i dlatego u pacjentów, u których występuje działanie toksyczne na przewód pokarmowy, zaleca się okresowe monitorowanie EKG i stężenia elektrolitów (patrz punkt 4.4).

Bradykardia

W badaniach z zastosowaniem kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC bradykardia z jakiegokolwiek przyczyny wystąpiła u 219 (13%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. Większość z tych zdarzeń miała łagodne nasilenie. Częstość tętna < 50 uderzeń na minutę wystąpiła łącznie u 259 (16%) z 1666 pacjentów z przynajmniej 1 po początkowej ocenie czynności życiowych.

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

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych kryzotynibem może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc. W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC (N=1722) u 50 (3%) pacjentów leczonych kryzotynibem stwierdzono ILD jakiegokolwiek stopnia z jakiegokolwiek przyczyny, w tym u 18 (1%) pacjentów ze stopniem 3. lub 4., a u 8 (<1%) pacjentów choroba doprowadziła do zgonu. Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez niezależny komitet (IRC) pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC (N=1669), u 20 (1,2%) pacjentów stwierdzono ILD/zapalenie płuc, w tym u 10 (<1%) pacjentów choroba prowadziła do zgonu. Obserwowane przypadki choroby wystąpiły zwykle w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy monitorować pacjentów, u których występują objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na ILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny ILD/zapalenia płuc (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ na wzrok

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

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

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

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

U pacjentów z niedawno rozpoznaną ciężką utratą wzroku w stopniu 4. należy przerwać leczenie kryzotynibem i przeprowadzić badania okulistyczne. Jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają, zaleca się przeprowadzenie konsultacji okulistycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ na układ nerwowy

Neuropatię z jakiegokolwiek przyczyny, jak określono w tabeli 3, odnotowano u 435 (25%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. Zaburzenia smaku zgłaszano również bardzo często w tych badaniach, a ich nasilenie było głównie stopnia 1.

Torbiel nerki

Torbiele złożone nerek z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 52 (3%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. U niektórych pacjentów obserwowano występowanie torbieli poza nerkami.

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

Neutropenia i leukopenia

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

W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC (N=1722) leukopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 48 (3%) pacjentów leczonych kryzotynibem. Mediana czasu do wystąpienia leukopenii jakiegokolwiek stopnia wynosiła 85 dni.

Leukopenia wiązała się ze zmniejszeniem dawki u <0,5% pacjentów, a u żadnego pacjenta nie odstawiono leczenia kryzotynibem na stałe z powodu leukopenii.

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE16.

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

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

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

Pacjenci mogli kontynuować leczenie kryzotynibem po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) według uznania badacza, pod warunkiem, że w dalszym ciągu odnosili korzyści kliniczne. Sześćdziesięciu pięciu z 89 (73%) pacjentów leczonych kryzotynibem i 11 z 132 (8,3%) pacjentów otrzymujących chemioterapię kontynuowało leczenie przez co najmniej 3 tygodnie po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej chemioterapię mogli przejść do grupy otrzymującej kryzotynib po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, potwierdzonej przez niezależną ocenę radiologiczną (IRR). Stu dwudziestu (70%) pacjentów w ramieniu chemioterapii otrzymywało następnie leczenie kryzotynibem.

Na podstawie oceny IRR kryzotynib istotnie wydłużał przeżycie bez progresji choroby (ang. Progression-Free Survival, PFS), pierwszorzędowy cel badania, w porównaniu z chemioterapią. Poprawa PFS w związku ze stosowaniem kryzotynibu występowała we wszystkich podgrupach

wydzielonych na podstawie początkowych parametrów u pacjentów, takich jak wiek, płeć, rasa, klasa palenia tytoniu, czas od rozpoznania, stan wydolności ECOG i obecność przerzutów do mózgu. Dane dotyczące skuteczności z randomizowanego badania 1014 fazy III zebrano w Tabeli 4, a krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS i całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS) przedstawiono odpowiednio na Rycinie 1 i 2. Dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) nie były gotowe w czasie analizy PFS.

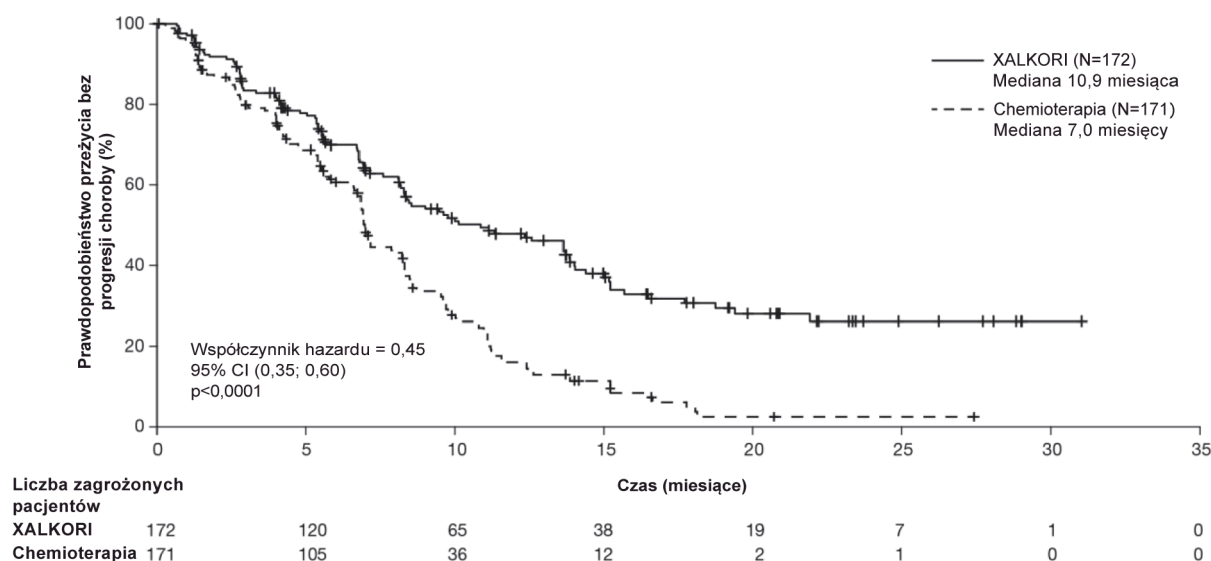
Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pacjentów z uprzednio nieleczonym, ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC w randomizowanym badaniu 1014 fazy III (cała populacja objęta analizą)

Parametr odpowiedzi	Kryzotynib N = 172	Chemioterapia N = 171
Przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR)		
Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
HR (95% CI) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
wartość p ^c	<0,0001	
Całkowite przeżycie^d		
Liczba zgonów, n (%)	44 (26%)	46 (27%)
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	NO	NO
HR (95% CI) ^b	0,82 (0,54; 1,26)	
wartość p ^c	0,1804	
Prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy ^d , % (95% CI)	83,5 (76,7; 88,5)	78,6 (71,3; 84,2)
Prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy ^d , % (95% CI)	68,6 (59,5; 76,1)	67,3 (58,1; 74,9)
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (na podstawie IRR)		
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi, % (95% CI) ^f	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
wartość p ^f	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi		
Miesiące ^g (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

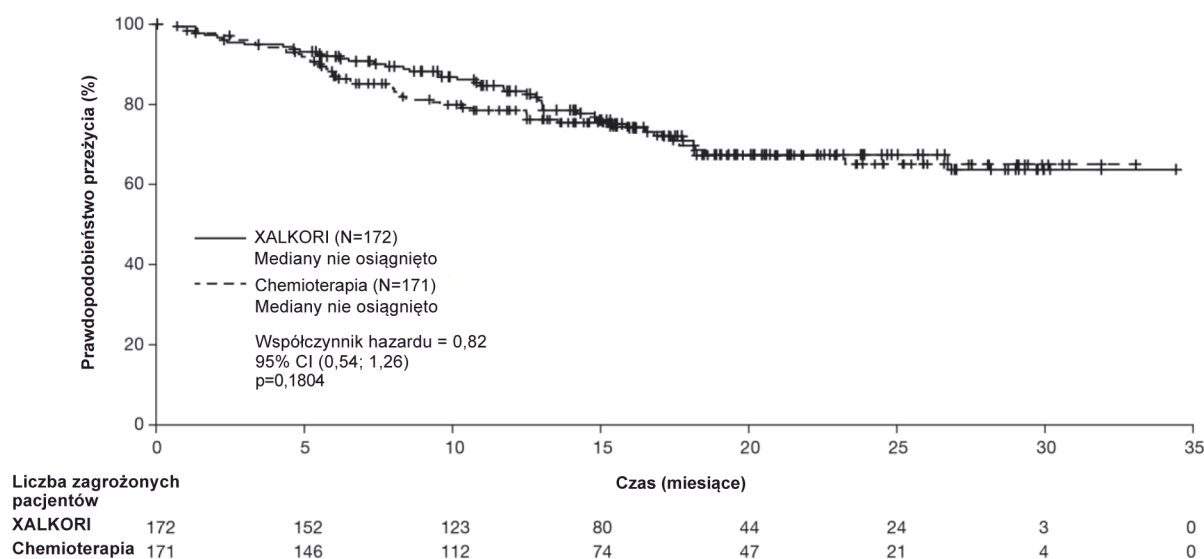
Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik hazardu; IRR = niezależna ocena radiologiczna; N/n = liczba pacjentów; NO = nieosiągnięta; PFS = przeżycie bez progresji choroby; OS = przeżycie całkowite.

- Mediana PFS wynosiła 6,9 miesiąca (95% CI: 6,6; 8,3) dla pemetreksedu/cisplatyny (HR = 0,49; wartość p < 0,0001 dla kryzotynibu w porównaniu z pemetreksedem/cisplatyną) i 7,0 miesiące (95% CI: 5,9; 8,3) dla pemetreksedu/karboplatyny (HR = 0,45; p < 0,0001 dla kryzotynibu w porównaniu z pemetreksedem/karboplatyną).
- Na podstawie analizy warstwowej proporcjonalnego hazardu Coxa.
- Na podstawie warstwowego testu log-rank (jednostronnego).
- W analizie OS nie skorygowano danych względem potencjalnego zakłócającego wpływu zmiany leczenia.
- Wskaźniki ORR wynosiły 47% (95% CI: 37, 58) dla pemetreksedu/cisplatyny (wartość p < 0,0001 w porównaniu z kryzotynibem) i 44% (95% CI: 32, 55) dla pemetreksedu/karboplatyny (wartość p < 0,0001 w porównaniu z kryzotynibem).
- Na podstawie warstwowego testu Cochрана-Mantela-Haenszela (dwustronnego).
- Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

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



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



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

Ocenę objawów zgłaszanych przez pacjenta i całościowej jakości życia (QOL) przeprowadzono z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dotyczącego raka płuca (EORTC QLQ-LC13). Łącznie 166 pacjentów w grupie kryzotyningu i 163 pacjentów w grupie chemioterapii wypełniło kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i LC13 przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej 1 wizyty po rozpoczęciu badania. Istotnie większą poprawę całościowej QOL stwierdzono w

grupie kryzotynibu w porównaniu z grupą chemioterapii (całościowa różnica pod względem zmiany początkowej punktacji była równa 13,8; wartość $p < 0,0001$).

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

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

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

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

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

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

Dane dotyczące skuteczności z badania 1007 zebrano w Tabeli 5, a krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS i OS przedstawiono odpowiednio na Rycinie 3 i 4.

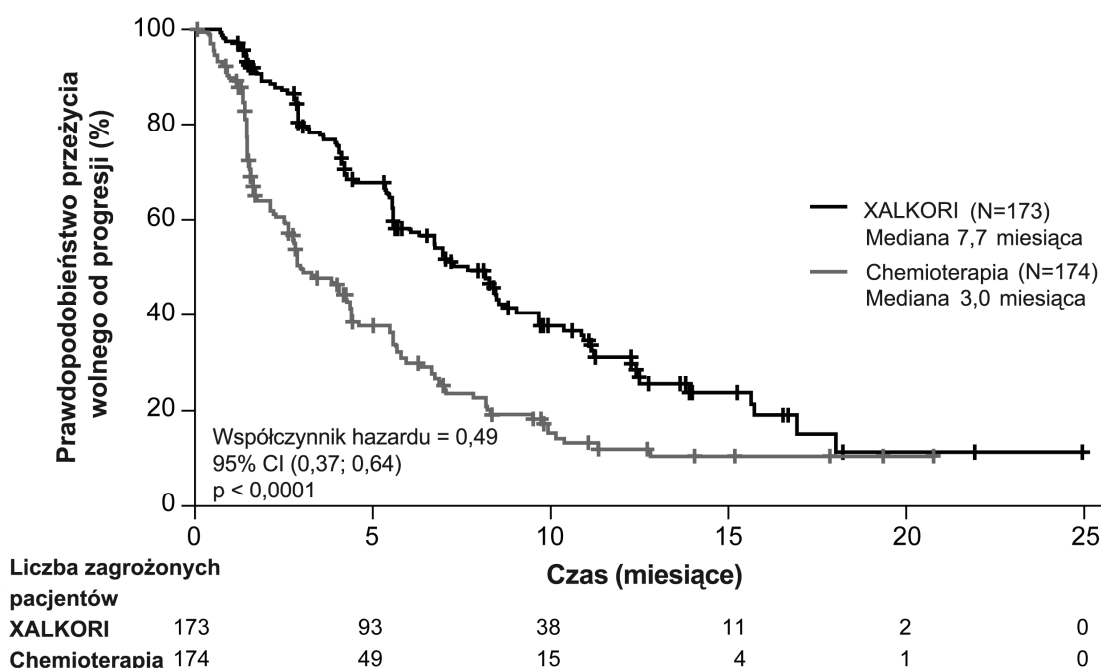
Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w randomizowanym badaniu 1007 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC*

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

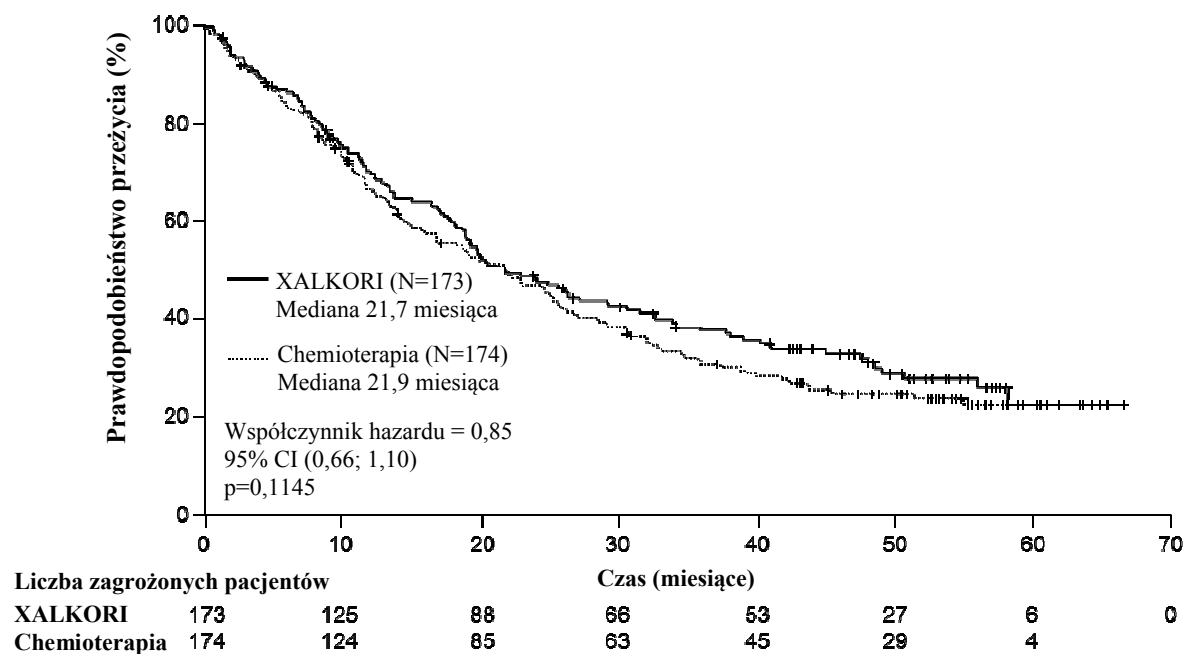
Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik hazardu; IRR = niezależna ocena radiologiczna; N/n = liczba pacjentów; PFS = przeżycie bez progresji choroby; OS = przeżycie całkowite.

- * PFS, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi pochodzą z dnia zaprzestania zbierania danych 30 marca 2012; OS pochodzi z dnia zaprzestania zbierania danych 31 sierpnia 2015.
- a. Mediana PFS wynosiła 4,2 miesiąca (95% CI: 2,8; 5,7) dla pemetreksedu (HR = 0,59; wartość p = 0,0004 dla kryzotynibu w porównaniu z pemetreksedem) i 2,6 miesiąca (95% CI: 1,6; 4,0) dla docetakselu (HR = 0,30; wartość p < 0,0001 dla kryzotynibu w porównaniu z docetaksalem).
- b. Na podstawie analizy warstwowej proporcjonalnego hazardu Coxa.
- c. Na podstawie warstwowego testu log-rank (jednostronnego).
- d. Zaktualizowano na podstawie końcowej analizy OS. W końcowej analizie OS nie skorygowano danych względem potencjalnego zakłócającego wpływu zmiany leczenia (154 [89%] pacjentów było następnie leczonych kryzotynibem).
- e. Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.
- f. Wskaźniki ORR wynosiły 29% (95% CI: 21; 39) dla pemetreksedu (wartość p < 0,0001 w porównaniu z kryzotynibem) i 7% (95% CI: 2; 16) u dla docetakselu (wartość p < 0,0001 w porównaniu z kryzotynibem).
- g. Na podstawie warstwowego testu Cochrańa-Mantela-Haenszela (dwustronnego).

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



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



Pięćdziesięciu dwóch (52) pacjentów leczonych kryzotynibem i 57 pacjentów otrzymujących chemioterapię z uprzednio leczonymi lub nieleczonymi bezobjawowymi przerzutami do mózgu włączono do randomizowanego badania 1007 fazy III. Wskaźnik kontroli choroby śródczaszkowej (IC-DCR) po 12 tygodniach wynosił 65% i 46% dla pacjentów leczonych odpowiednio kryzotynibem i chemioterapią.

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

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

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

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

Badania jednoramienne u pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC

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

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

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

Dane dotyczące skuteczności z badań 1001 i 1005 podano w Tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki badania 1001 i 1005 dotyczące skuteczności w ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC

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

Skróty: CI = przedział ufności; N/n = liczba pacjentów

a. Na dzień zaprzestania zbierania danych: 1 stycznia 2011 r. (badanie 1001) i 15 lutego 2012 r. (badanie 1005).

b. Niemożliwa była ocena odpowiedzi u 3 pacjentów w badaniu 1001 i u 42 pacjentów w badaniu 1005.

c. Oszacowanie metodą Kaplan-Meier.

d. Dane dotyczące PFS z badania 1005 obejmowały 807 pacjentów z populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa zidentyfikowanych przy użyciu zestawu testowego FISH (na dzień zaprzestania zbierania danych 15 lutego 2012 r.).

e. Na dzień zaprzestania zbierania danych, 30 listopada 2013 r.

ROS1-dodatni zaawansowany NSCLC

Stosowanie kryzotyningu jako pojedynczego leku w leczeniu ROS1-dodatniego zaawansowanego NSCLC badano w wielośrodkowym, międzynarodowym, jednoramiennym badaniu 1001.

W momencie zaprzestania gromadzenia danych do badania zakwalifikowano łącznie 53 pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC, w tym 46 pacjentów z wcześniej leczonym ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC i ograniczoną liczbę pacjentów (N=7), którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności było ORR według RECIST. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały TTR, DR, PFS i OS. Pacjenci otrzymywali kryzotyning w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę.

Charakterystyka demograficzna to 57% kobiet; mediana wieku 55 lat; początkowy stan wydolności wg ECOG 0 lub 1 (98%), lub 2 (2%), 57% rasy białej i 40% rasy azjatyckiej; 25% wcześniej paliło, a 75% nigdy nie paliło tytoniu. Charakterystyka choroby to 91% przerzutowej, 96% histologii gruczolakoraka i 13% bez wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej z powodu choroby przerzutowej.

W badaniu 1001 przed przyjęciem do badania klinicznego pacjenci musieli mieć ROS1-dodatniego zaawansowanego NSCLC. U większości pacjentów ROS1-dodatni NSCLC zidentyfikowano za pomocą FISH. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 101 tygodni. Uzyskano 5 pełnych odpowiedzi i 32 częściowe odpowiedzi dla ORR 70% (95% CI: 56%, 82%). Mediana DR nie została osiągnięta (95% CI: 15,2 miesiąca, NR). Pięćdziesiąt jeden procent obiektywnych odpowiedzi guza osiągnięto podczas pierwszych 8 tygodni leczenia. Mediana PFS w momencie zaprzestania gromadzenia danych wynosiła 19,3 miesiąca (95% CI: 14,8; NR). Dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia nie były ostateczne w czasie zaprzestania gromadzenia danych.

Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC z badania 1001 podano w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki skuteczności stosowania w przypadku ROS1-dodatniego zaawansowanego NSCLC z badania 1001

Parametr skuteczności	Badanie 1001 N=53 ^a
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi [% (95% CI)]	70 (56; 82)
Czas do odpowiedzi guza [mediana (zakres)] w tygodniach	8 (4; 32)
Czas trwania odpowiedzi ^b [mediana (95% CI)] w tygodniach	NR (15,2; NR)
Przeżycie bez progresji ^b [mediana (95% CI)] w miesiącach	19,3 (14,8; NR)

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; NR = nie osiągnięto.

a. Według daty zaprzestania gromadzenia danych 30 listopada 2014 r.

b. Oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

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

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

Powtórne leczenie kryzotynibem

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego XALKORI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z NSCLC (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

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

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

Eliminacja

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

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

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są substratami transporterów

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

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

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

Wpływ na inne białka transportowe

Kryzotynib w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem białka BSEP w warunkach *in vitro*.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność wątroby

Kryzotynib jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, dlatego zaburzenia czynności wątroby mogą powodować zwiększenie stężenia kryzotynibu w osoczu. Jednak nie badano kryzotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT $> 2,5 \times$ GGN lub $> 5,0 \times$ GGN, jeśli było to spowodowane chorobą nowotworową lub ze stężeniem całkowitej bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN (patrz punkt 4.2). Populacyjna analiza farmakokinetyczna z wykorzystaniem danych pochodzących z tych badań wykazała, że początkowe stężenie bilirubiny całkowitej lub początkowa aktywność AspAT nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu.

Niewydolność nerek

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

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

Wiek

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Masa ciała i płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że masa ciała ani płeć nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotyningu.

Pochodzenie etniczne

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że przewidywane AUC w stanie stacjonarnym (95% CI) było o 23%–37% większe u Azjatów (N = 523) niż u pacjentów innych niż Azjaci (N = 691).

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Elektrofizjologia serca

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 3 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym produktu leczniczego u szczurów i psów obserwowane efekty w głównych narządach docelowych dotyczyły układu pokarmowego (wymioty, zmiany stolca, zaparcie), układu krwiotwórczego (zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego), układu krążenia (mieszany blok kanałów jonowych, zwolnienie czynności serca i zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie LVEDP, wydłużenie odstępów QRS i PR oraz osłabienie kurczliwości miokardium), oraz układu rozrodczego (degeneracja spermatocytów w jądrze w okresie pachyteny, martwica pojedynczych komórek w pęcherzykach jajnika). Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych, NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Levels) był albo subterapeutyczny, albo osiągał poziom do 2,6 razy przewyższający ekspozycję kliniczną u ludzi, na podstawie AUC. Inne wyniki obejmowały wpływ na wątrobę (zwiększenie aktywności

aminotransferaz) i funkcję siatkówki, oraz możliwość fosfolipidozy w wielu narządach bez skorelowanych działań toksycznych.

Kryzotynib nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście odwrotnej mutacji u bakterii (Ames). Kryzotynib wykazywał aneugeniczność w teście mikrojądrowym *in vitro* w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz w teście aberracji chromosomów limfocytów ludzkich *in vitro*. Niewielki wzrost strukturalnych aberracji chromosomalnych w stężeniach cytotoksycznych obserwowano w ludzkich limfocytach. Na podstawie AUC stwierdzono, że poziom NOAEL dla aneugeniczności około 1,8 razy przewyższał kliniczną ekspozycję u ludzi.

Nie prowadzono badań działania rakotwórczego kryzotynibu.

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

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

Otoczka kapsułki

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

Tusz do oznakowania

Szelak
Glikol propylenowy
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu zawierające 60 kapsułek twardych.

Blistry z folii PCV zawierające 10 kapsułek twardych.

Każde pudełko zawiera 60 kapsułek twardych.

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu zawierające 60 kapsułek twardych.

Blistry z folii PCV zawierające 10 kapsułek twardych.

Każde pudełko zawiera 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 lipca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym Kraju Członkowskim podmiot odpowiedzialny powinien ustalić zawartość i format materiałów edukacyjnych z Narodowymi Organami Kompetentnymi. Ostateczna wersja materiałów edukacyjnych powinna być zgodna z zatwierdzonymi drukami informacyjnymi.

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

Materiały edukacyjne muszą zawierać:

1. Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta.
2. Materiały edukacyjne dla fachowej służby zdrowia.
3. Broszurę dla pacjenta zawierającą Kartę Ostrzegawczą Pacjenta (tekst uzgodniony z CHMP).

Materiały edukacyjne dla fachowej służby zdrowia powinny zawierać następujące elementy:

- XALKORI powoduje wydłużenie odstępu QTc, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowej (np. *Torsade de Pointes*) lub nagłego zgonu.
- Ryzyko wydłużenia odstępu QTc może być większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwaritmiczne oraz u pacjentów z występującą wcześniej chorobą serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitów (np. wtórnymi do biegunki i wymiotów).
- XALKORI należy podawać ostrożnie pacjentom:
 - a. z dodatnim wywiadem lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc,
 - b. przyjmującym produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.
- U tych pacjentów podczas stosowania produktu XALKORI należy rozważyć okresowe monitorowanie elektrokardiogramów i elektrolitów.
- U pacjentów, u których rozwinię się wydłużenie odstępu QTc stopnia 3., należy odstawić XALKORI do uzyskania stopnia ≤ 1 , wówczas powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę.
- U pacjentów, u których rozwinię się wydłużenie odstępu QTc stopnia 4., należy na stałe odstawić XALKORI.
- XALKORI może powodować zaburzenia widzenia, w tym ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku. Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami widzenia były: podwójne widzenie, błyski, zamazane widzenie, osłabienie widzenia oraz męty w ciele szklistym. Zaburzenia te w większości przypadków miały łagodne nasilenie.
- U pacjentów z zaburzeniami widzenia, należy rozważyć konsultację okulistyczną, jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają. U pacjentów z ciężką utratą wzroku (najlepsza ostrość wzroku po korekcji poniżej 6/60 w jednym oku lub w obu oczach), należy przerwać leczenie produktem XALKORI oraz przeprowadzić odpowiednie badanie.
- XALKORI może powodować hepatotoksyczność, objawową bradykardię (np. omdlenia, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze), śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc, neutropenię i leukopenię, torbiel nerki, obrzęk, neuropatię i toksyczność reprodukcyjną. Należy przedstawić zalecenia dotyczące ograniczania tych zagrożeń przez właściwe monitorowanie i leczenie.
- Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu XALKORI z silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 oraz z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.
- XALKORI może powodować perforację w obrębie przewodu pokarmowego. Dlatego produkt należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem powstania perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, a w przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego należy przerwać podawanie produktu. Pacjentów należy poinformować, jakie są pierwsze objawy perforacji przewodu pokarmowego i zalecić niezwłoczne skonsultowanie się z lekarzem w razie ich wystąpienia.
- XALKORI może powodować ciężką, zagrażającą życiu lub prowadzącą do zgonu niewydolność serca. Dlatego pacjenci z występującymi wcześniej zaburzeniami serca, jak i bez takich zaburzeń, którzy otrzymują kryzotynib, powinni być monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca. W przypadku zaobserwowania takich objawów należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.
- Konieczność informowania pacjentów o ryzyku związanym z podaniem produktu XALKORI oraz o tym, na jakie objawy należy zwrócić uwagę i jakie podjąć działania.
- Rolę i zastosowanie Karty Ostrzegawczej Pacjenta.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

XALKORI 200 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

XALKORI 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Ltd (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

XALKORI 250 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

XALKORI 250 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Ltd (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

XALKORI 200 mg kapsułki twarde **XALKORI 250 mg kapsułki twarde** Kryzotynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

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

Spis treści ulotki

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

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

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

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

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

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

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku XALKORI lub przyczyny przepisania leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XALKORI

Kiedy nie stosować leku XALKORI

- jeśli pacjent ma uczulenie na kryzotynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6, „Co zawiera lek XALKORI”).
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku XALKORI należy zwrócić się do lekarza:

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

Po przyjęciu leku XALKORI należy bezzwłocznie zwrócić się do lekarza:

- Jeżeli u pacjenta występują silne bóle żołądka lub brzucha, gorączka, dreszcze, duszność, przyspieszenie rytmu serca, częściowa lub całkowita utrata wzroku (w jednym oku lub obu oczach) lub zmiany rytmu wypróżnień.

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się leczenia tym lekiem dzieci i młodzieży. Wskazanie do leczenia nie dotyczy dzieci i młodzieży.

XALKORI a inne leki

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

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

- Klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna, antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- Ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- Atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV i (lub) AIDS.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku XALKORI:

- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital, leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu drgawek.
- Ryfabutyna, ryfampicyna, stosowane w leczeniu gruźlicy.
- Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), lek roślinny stosowany w leczeniu depresji.

XALKORI może nasilać działania niepożądane związane z podaniem następujących leków:

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

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Stosowanie leku XALKORI z jedzeniem i pićm

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

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. Jak stosować lek XALKORI

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

- Zalecana dawka to jedna kapsułka 250 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (całkowita dawka wynosi 500 mg).
- Należy przyjmować jedną kapsułek rano i jedną wieczorem.
- Należy przyjmować kapsułki każdego dnia mniej więcej o tej samej porze.
- Kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu, ale zawsze należy unikać spożywania grejpfrutów.
- Kapsułki należy połknąć w całości, bez rozkruszania, rozpuszczania lub otwierania.

W razie konieczności lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki do 200 mg, przyjmowanej doustnie dwa razy na dobę (całkowita dawka wynosi 400 mg), a jeśli konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki, należy zmniejszyć ją do 250 mg, przyjmowanej doustnie raz na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku XALKORI

Jeżeli przypadkowo pacjent przyjmie za dużo kapsułek, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Konieczna może być pomoc medyczna.

Pominięcie przyjęcia leku XALKORI

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

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

W czasie następnej wizyty należy powiedzieć lekarzowi o pominięciu kapsułki.

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

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

Przerwanie stosowania leku XALKORI

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- **Niewydolność wątroby**
Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku większego niż zwykle uczucia zmęczenia, zażółcenia skóry i białkówki oczu, ciemnego lub brązowego (kolor herbaty) zabarwienia moczu, nudności, wymiotów, zmniejszenia apetytu, bólu w prawej części brzucha, świądu, łatwiejszego niż zazwyczaj powstawania siniaków. Lekarz może wykonać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby, a jeśli wyniki badań będą nieprawidłowe, zdecydować o zmniejszeniu dawki leku XALKORI lub o jego odstawieniu.
- **Zapalenie płuc**
Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeżeli wystąpią trudności w oddychaniu, zwłaszcza jeżeli są związane z kaszlem lub gorączką.
- **Zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutrofilii)**
Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia gorączki lub zakażenia. Lekarz może wykonać badanie krwi, i w przypadku nieprawidłowości, może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku XALKORI.
- **Zawroty głowy, omdlenie lub dyskomfort w klatce piersiowej**
Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów, gdyż mogą one wskazywać na zmiany w aktywności elektrycznej serca (widocznej na elektrokardiogramie) lub o zaburzeniach rytmu serca. Lekarz może wykonać elektrokardiogram, aby sprawdzić czy w trakcie leczenia lekiem XALKORI nie wystąpiły problemy z sercem.
- **Częściowa lub całkowita utrata wzroku w jednym oku lub obu oczach**
Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia utraty wzroku lub jakiegokolwiek zmiany w polu widzenia, na przykład w przypadku problemów z widzeniem w jednym oku lub obu oczach. Lekarz może przerwać leczenie lekiem XALKORI i skierować pacjenta na konsultację okulistyczną.

Inne działania niepożądane leku XALKORI mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, zamazane widzenie lub podwójne widzenie, często występujące wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekiem XALKORI).
- Zaburzenia żołądka, w tym wymioty, biegunka, nudności.
- Obrzęk (nadmierna ilość płynu w tkankach, powodująca obrzęk dłoni i stóp).
- Zaparcie.
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby we krwi.
- Zmniejszenie apetytu.
- Zmęczenie.
- Zawroty głowy.
- Neuropatia (uczucie drętwienia lub mrowienia w stawach lub kończynach).
- Zaburzenia smaku.
- Ból brzucha.
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość).
- Wysypka skórna.
- Spowolnienie czynności serca.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

- Niestrawność.
- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek).
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej we krwi (wskaźnika zaburzeń czynności lub uszkodzenia narządów, w szczególności wątroby, trzustki, kości, tarczycy lub pęcherzyka żółciowego).
- Hipofosfatemia (małe stężenie fosforanów we krwi, które może powodować dezorientację lub osłabienie mięśni).
- Zamknięte przestrzenie wypełnione płynem w nerkach (torbiele nerek).
- Omdlenia.
- Zapalenie przetyku.
- Zmniejszenie stężenia testosteronu, tj. męskiego hormonu płciowego.
- Niewydolność serca.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- Przebicie ściany (perforacja) żołądka lub jelita.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek XALKORI

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek XALKORI

- Substancją czynną leku XALKORI jest kryzotynib.
XALKORI 200 mg: każda kapsułka zawiera 200 mg kryzotynibu.
XALKORI 250 mg: każda kapsułka zawiera 250 mg kryzotynibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan bezwodny, karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A), magnezu stearynian.
Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czerwony (E172).
Tusz do oznakowania: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek XALKORI i co zawiera opakowanie

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

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

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających blistry: 60 kapsułek twardych oraz w plastikowych butelkach zawierających 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

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

Belgique/ België /Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pfizer S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

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