

1. IME ZDRAVILA

XALKORI 200 mg trde kapsule

XALKORI 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

XALKORI 200 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg krizotiniba.

XALKORI 250 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg krizotiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

XALKORI 200 mg trde kapsule

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

XALKORI 250 mg trde kapsule

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo XALKORI kot monoterapija je indicirano za:

- prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven;
- zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim, napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven;
- zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ROS1 pozitiven.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Preverjanje prisotnosti ALK in ROS1

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

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

Odmerjanje

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

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

Prilagajanja odmerkov

Glede na to, kako varna je uporaba zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utegne biti potrebna prekinitev jemanja zdravila in/ali zmanjšanje odmerka. Pri 1.722 bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC, zdravljenih s krizotinibom v kliničnih študijah, so bili najpogostejši neželeni učinki ($\geq 3\%$), povezani s prekinitvijo odmerjanja nevtropenija, povečane vrednosti transaminaz, bruhanje in navzea. Najpogostejša neželena učinka ($\geq 3\%$), povezana z zmanjšanjem odmerka, sta bila povečana vrednost transaminaz in nevtropenija. Če je potrebno zmanjšanje odmerka pri bolnikih, ki se zdravijo s krizotinibom 250 mg peroralno dvakrat na dan, je treba odmerek krizotiniba zmanjšati, kot je navedeno spodaj.

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

Smernice za zmanjševanje odmerkov zaradi hematološke in nehematološke toksičnosti so navedene v preglednicah 1 in 2. Pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom krizotiniba, manjšim od 250 mg dvakrat na dan, je treba upoštevati ustrezne smernice za zmanjševanje odmerkov, navedene v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1. Prilagajanje odmerkov zdravila XALKORI – hematološka toksičnost^{a, b}

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

a) z izjemo limfopenije (razen če je povezana s kliničnimi dogodki, npr. oportunističnimi okužbami)

b) za bolnike, pri katerih se razvijeta nevtropenija in levkopenija, glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8

c) merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

d) V primeru ponovitve bolezn zdravljenje prekinite, dokler ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 , nato z zdravljenjem nadaljujte z odmerkom 250 mg enkrat na dan. Če pride do še ene ponovitve bolezn stopnje 4, zdravljenje z zdravilom XALKORI trajno prekinite.

e) Pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 250 mg enkrat na dan, ali tistih, pri katerih so odmerek zmanjšali na 250 mg enkrat na dan, zdravljenje med pregledom prekinite.

Preglednica 2. Prilagajanje odmerkov zdravila XALKORI – nehematološka toksičnost

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

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

Okvara jeter

Krizotinib se obsežno presnavlja v jetrih. Pri zdravljenju s krizotinibom je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost (glejte Preglednico 2 ter poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

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

Okvara ledvic

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

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost krizotiniba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Določanje statusa ALK in ROS1

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

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom v kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8), so poročali o hepatotoksičnosti, ki jo je povzročilo zdravilo (vključno s primeri s smrtnim izidom). Delovanje jeter, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti enkrat na teden v prvih 2 mesecih zdravljenja, potem pa enkrat na mesec in kot je klinično indicirano; ponovitve preverjanj pa morajo

biti pogostejše pri povečanih vrednosti stopnje 2, 3 ali 4. Za bolnike, pri katerih pride do povečanj vrednosti transaminaz, glejte poglavje 4.2.

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

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

Podaljšanje intervala QT

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

Bradikardija

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

Srčno popuščanje

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

Bolnike z obstoječimi srčnimi boleznimi ali brez njih, ki prejemajo krizotinib, je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov srčnega popuščenja (dispneja, edem, hitro povečanje telesne mase zaradi

zastajanja tekočine v telesu). Če se pojavijo takšni simptomi, je treba prekiniti odmerjanje, zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje.

Nevtropenija in levkopenija

V kliničnih študijah s krizotinibom pri bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC so zelo pogosto (12 %) poročali o nevtropeniji stopnje 3 ali 4. O levkopeniji stopnje 3 ali 4 so poročali pogosto (3 %) (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah krizotiniba se je febrilna nevtropenija pojavila pri manj kot 0,5 % bolnikov. Spremljati je treba popolno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko, kot je klinično indicirano, pri čemer morajo biti preiskave pogostejše, če se opazijo abnormalnosti stopnje 3 ali 4 ali če se pojavi povišana telesna temperatura ali okužba (glejte poglavje 4.2).

Perforacija v prebavilih

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

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

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

Vplivi na ledvice

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

Okvara ledvic

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

Vplivi na vid

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

Zdravljenje s krizotinibom je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se na novo pojavi huda izguba vida (najboljša vidna ostrina s korekcijo manj kot 6/60 na enem ali obeh očesih) (glejte poglavje 4.2). Opraviti je treba oftalmološki pregled, ki vključuje najboljšo vidno ostrino s korekcijo, slikanje mrežnice, določanje vidnega polja, optično koherentno tomografijo (OCT) in druge preglede, primerne za nov pojav hude izgube vida. Za opredelitev tveganja pri ponovni uvedbi zdravljenja s krizotinibom pri bolnikih s hudo izgubo vida ni dovolj podatkov. Pri odločitvi za ponovno uvedbo zdravljenja s krizotinibom je treba razmisliti o morebitni koristi za bolnika.

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

Fotosenzitivnost

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

Medsebojna delovanja med zdravili

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

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

Medsebojno delovanje s hrano

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

Histološka preiskava, ki ne nakazuje adenokarcinoma

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

Vnos natrija s hrano

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Zdravila, ki lahko povečajo koncentracije krizotiniba v plazmi

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

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

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

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

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

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracije krizotiniba v plazmi

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

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

Sočasna uporaba z zdravili, ki zvišajo želodčni pH

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

Zdravila, katerih koncentracije v plazmi lahko krizotinib spremeni

Po 28 dneh uporabe krizotiniba v odmerku 250 mg dvakrat na dan pri bolnikih z rakom je bila vrednost AUC_{inf} peroralno uporabljenega midazolama 3,7-krat večja od vrednosti, ki so jo beležili ob uporabi midazolama samega, kar nakazuje, da je krizotinib zmeren zaviralec CYP3A. Zato se je treba sočasni uporabi krizotiniba skupaj s substrati CYP3A, ki imajo ozek terapevtski indeks, med drugim tudi alfentanila, cisaprida, ciklosporina, derivatov ergot alkaloidov, fentanila, pimozida, kinidina, sirolimusa in takrolimusa, izogibati (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno dajanje potrebno, je treba izvajati skrbni klinični nadzor.

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

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

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

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

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

Farmakodinamične interakcije

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo XALKORI ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji oziroma upravljanju strojev je potrebna previdnost, saj se lahko pri bolnikih med jemanjem zdravila XALKORI

pojavijo simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, omotica, hipotenzija), motnje vida ali utrujenost (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 3\%$, pogostnost zaradi vseh vzrokov), povezani s prekinitvijo odmerjanja, so bili nevtropenija (11%), zvišane vrednosti transaminaz (7%), bruhanje (5%) in navzea (4%). Najpogostejša neželena učinka ($\geq 3\%$, pogostnost zaradi vseh vzrokov), povezana z zmanjšanjem odmerka, sta bila zvišane vrednosti transaminaz (4%) in nevtropenija (3%). Neželeni učinki zaradi vseh vzrokov, povezani s trajno prekinitvijo zdravljenja, so se pojavili pri 302 (18%) bolnikih, najpogostejša ($\geq 1\%$) med njimi pa sta bila ILD (1%) in zvišane vrednosti transaminaz (1%).

Seznam neželenih učinkov

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

Neželeni učinki, naštetih v preglednici 3, so razvrščeni po organskih sistemih in naslednjih pogostnostih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (n = 1.722)

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

Izrazi za neželene učinke, ki predstavljajo isti zdravstveni pojem ali stanje, so v preglednici 3 združeni in poročani kot en neželeni učinek zdravila. Neželeni učinki zdravila, o katerih so dejansko poročali v študiji do dneva zaključka zajema podatkov in ki prispevajo k zadevnemu neželenemu učinku zdravila, so zapisani v oklepajih, kot je navedeno spodaj.

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

- nevtropenija (febrilna nevtropenija, nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev)
- anemija (anemija, zmanjšana vrednost hemoglobina, hipokromna anemija)
- levkopenija (levkopenija, zmanjšano število belih krvničk)
- nevropatija (pekoč občutek, disestezijska, mravljinčenje, motnje pri hoji, hiperestezijska, hipestezijska, hipotonija, motorična disfunkcija, mišična atrofija, mišična šibkost, nevralgija, nevritis, periferna nevropatija, nevrotoksičnost, parestezijska, periferna motorična nevropatija, periferna senzorično-motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, peronealna živčna paraliza, polinevropatija, motnje čutil, pekoč občutek na koži)
- motnje vida (diplopija, videnje krogov okrog svetlobnih virov, fotofobija, fotopsija, zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida, vizualna svetlost, poslabšanje vida, perseveracija vida, motnjave v steklovinu)
- omotica (motnje ravnotežja, omotica, ortostatska omotica, predsinkopa)
- bradikardija (bradikardija, upočasnen srčni utrip, sinusna bradikardija)

- h. srčno popuščanje (srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, zmanjšanje iztisnega deleža, popuščanje levega prekata, pljučni edem); v kliničnih študijah (n = 1.722) je 19 (1,1 %) bolnikov, zdravljenih s krizotinibom, imelo katerokoli stopnjo srčnega popuščanja, 8 (0,5 %) jih je imelo stopnjo 3 ali 4, pri 3 (0,2 %) pa je bil izid smrten
- i. intersticijska bolezen pljuč (sindrom dihalne stiske, alveolitis, intersticijska bolezen pljuč, pnevmonitis)
- j. bolečina v trebuhu (neudobje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha)
- k. ezofagitis (ezofagitis, razjeda požiralnika)
- l. perforacija v prebavilih (perforacija v prebavilih, perforacija črevesa, perforacija debelega črevesa)
- m. povišana raven transaminaz (povišana raven alanin-aminotransferaze, povišana raven aspartat-aminotransferaze, povišana raven gamaglutamil-transferaze, povišana raven jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter, nenormalne preiskave delovanja jeter, povišana raven transaminaz)
- n. ledvična cista (ledvični absces, ledvična cista, krvavitev iz ledvične ciste, okužba ledvične ciste)
- o. zvišanje kreatinina v krvi (zvišanje kreatinina v krvi, zmanjšanje ledvičnega očistka kreatinina)
- p. edem (edem obraza, generalizirani edem, lokalna otekline, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem)
- q. zmanjšana koncentracija testosterona v krvi (zmanjšana koncentracija testosterona v krvi, hipogonadizem, sekundarni hipogonadizem)

Opis izbranih neželenih učinkov

Hepatotoksičnost

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

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

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

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

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

Vplivi na prebavila

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

V kliničnih študijah s krizotinibom so poročali o perforacijah v prebavilih. V obdobju trženja krizotiniba so poročali o smrtnih primerih perforacij v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Podaljšanje intervala QT

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

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

Podaljšanje intervala QT lahko povzroči aritmije in je dejavnik tveganja za nenadno smrt. Klinično se lahko manifestira z bradikardijo, omotico in sinkopo. Motnje elektrolitov, dehidracija in bradikardija lahko dodatno povečajo tveganje za podaljšanje intervala QT, zato se pri bolnikih z boleznimi prebavil priporoča redno spremljanje EKG in elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Bradikardija

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

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

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom, se lahko pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtnaILD/pnevmonitis. V študijah pri bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim NSCLC (n = 1.722) je imelo 50 (3 %) bolnikov, zdravljenih s krizotinibom,ILD katerekoli stopnje in katerekoli vzročnosti, vključno z 18 (1 %) bolniki zILD stopnje 3 ali 4 ter 8 (< 1 %) bolniki s smrtnim izidom. Glede na oceno bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC (n = 1.669) neodvisnega odbora za pregled (IRC – Independent Review Committee) je 20 (1,2 %) bolnikov imeloILD/pnevmonitis, vključno z 10 (< 1 %) bolniki s smrtnim izidom. Do teh primerov je navadno prišlo v treh mesecih po začetku zdravljenja. Bolnike s pljučnimi simptomi, ki nakazujejoILD/pnevmonitis, je treba spremljati. Izključiti je treba druge morebitne vzrokeILD/pnevmonitisa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vplivi na vid

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

Do motenj vida vseh stopenj zaradi vseh vzrokov (najpogosteje poslabšanja vida, fotopsije, zamegljenega vida in motnjav v steklovini) je prišlo pri 1.084 (63 %) od 1.722 bolnikov, zdravljenih s krizotinibom. Izmed 1.084 bolnikov, pri katerih se je pojavila motnja vida, je bila pri 95 % resnost teh dogodkov blaga. Pri sedmih (0,4 %) bolnikih je bilo treba zaradi motnje vida začasno prekiniti

zdravljenje, pri dveh (0,1 %) pa zmanjšati odmerek. Z motnjo vida pri 1.722 bolnikih, zdravljenih s krizotinibom, ni bila povezana nobena trajna prekinitiv zdravljenja.

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

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

Pri bolnikih, pri katerih se na novo pojavi izguba vida stopnje 4, je treba prekiniti zdravljenje s krizotinibom in opraviti oftalmološki pregled. Če motnja vida traja dlje časa ali se poslabša, je priporočljiv oftalmološki pregled (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vplivi na živčevje

Nevropatijo zaradi vseh vzrokov, opredeljeno v preglednici 3, je imelo 435 (25 %) od 1.722 bolnikov, zdravljenih s krizotinibom. V teh študijah so zelo pogosto poročali tudi o disgeviziji, katere izraženost je bila večinoma stopnje 1.

Ledvična cista

Kompleksne ledvične ciste zaradi vseh vzrokov je imelo 52 (3 %) od 1.722 bolnikov, zdravljenih s krizotinibom. Pri nekaterih bolnikih so opazili lokalni vdor cist zunaj ledvic. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo ledvične ciste, je treba razmisliti o rednem spremljanju s slikanjem in preiskavami urina.

Nevtopenija in levkopenija

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

V študijah pri bolnikih z ALK-pozitivnim ali ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC (n = 1.722) so levkopenijo stopnje 3 ali 4 opazili pri 48 (3 %) bolnikih, zdravljenih s krizotinibom. Mediani čas do pojava levkopenije katerekoli stopnje je bil 85 dni.

Levkopenija je bila povezana z zmanjšanjem odmerka pri < 0,5 % bolnikov, zaradi levkopenije pa zdravljenja s krizotinibom ni trajno prekinil noben bolnik.

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

Popolno krvno sliko, vključno z belo krvno sliko, je treba spremljati, kot je klinično indicirano, ponovitve teh preverjanj pa morajo biti pogostejše pri nenormalnostih stopnje 3 ali 4, ali če se pojavi povišana telesna temperatura ali okužba. Za bolnike, pri katerih pride do nenormalnih rezultatov pri laboratorijskem preverjanju krvi, glejte poglavje 4.2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Krizotinib je selektivni zaviralec tirozinske kinaze receptorja ALK (RTK) in njenih onkogenih različic (t.j. ALK-fuzija in izbrane mutacije ALK), ki sodi med t.i. male molekule. Krizotinib je tudi zaviralec receptorjev rastnega dejavnika hepatocitov (HGFR – Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) in receptorjev *d'Origine Nantais* (RON) RTK. Krizotinib je v biokemijskih preskušanjih povzročil od koncentracije odvisno zavrtje aktivnosti kinaze ALK, ROS1 in c-Met in zavrtje fosforilacije ter spremenil od kinaze odvisne fenotipe v preskušanjih na celičnih linijah. Krizotinib je pokazal močno in selektivno aktivnost pri zaviranju rasti in je sprožil apoptozo pri linijah tumorskih celic, pri katerih je prihajalo do s fuzijo ALK povezanih dogodkov, (ki vključujejo z mikrotubuli povezano beljakovino 4 [EML4]-ALK iglokožcev in nukleofozminom [NPM]-ALK), s fuzijo ROS1 povezanih dogodkov ali pa je okreplil mesta *ALK* ali *MET* genov. Krizotinib je pokazal protitumorsko učinkovitost, vključno z izrazito citoredukcijsko protitumorsko aktivnostjo, pri miših s heterolognimi tumorskimi presadki, ki so izrazili ALK fuzijske beljakovine. Protitumorska učinkovitost krizotiniba je bila odvisna od odmerka in je bila povezana s farmakodinamskim zavrtjem fosforilacije ALK fuzijskih beljakovin (vključno z EML4-ALK in NPM-ALK) v tumorjih *in vivo*. Krizotinib je pokazal tudi izrazito protitumorsko aktivnost v študijah na miših s heterolognimi presadki, v katerih so tumorje ustvarili s pomočjo nabora celičnih linij NIH-3T3, proizvedenih za izražanje ključnih fuzij ROS1, odkritih v človeških tumorjih. Protitumorska učinkovitost krizotiniba je bila odvisna od odmerka in povezana z zavrtjem fosforilacije ROS1 *in vivo*.

Klinične študije

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

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

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

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

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

Krizotinib je v primerjavi s kemoterapijo pomembno podaljšal preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression-Free Survival), primarni cilj študije, ki se je ocenil s pregledom IRR. Koristni učinek krizotiniba na PFS je bil konsistenten v vseh podskupinah bolnikov glede na izhodiščne značilnosti, kot so starost, spol, rasa, kadilski status, čas od diagnoze, telesno stanje po ECOG in prisotnost možganskih metastaz. Pri bolnikih, zdravljenih s krizotinibom, je prišlo do številčnega izboljšanja v skupnem preživetju (OS – Overall Survival), vendar to izboljšanje ni bilo statistično pomembno. Podatki o učinkovitosti iz randomizirane študije 3. faze, Študije 1014, so povzeti v preglednici 4, Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS in OS pa sta prikazani na slikah 1 in 2.

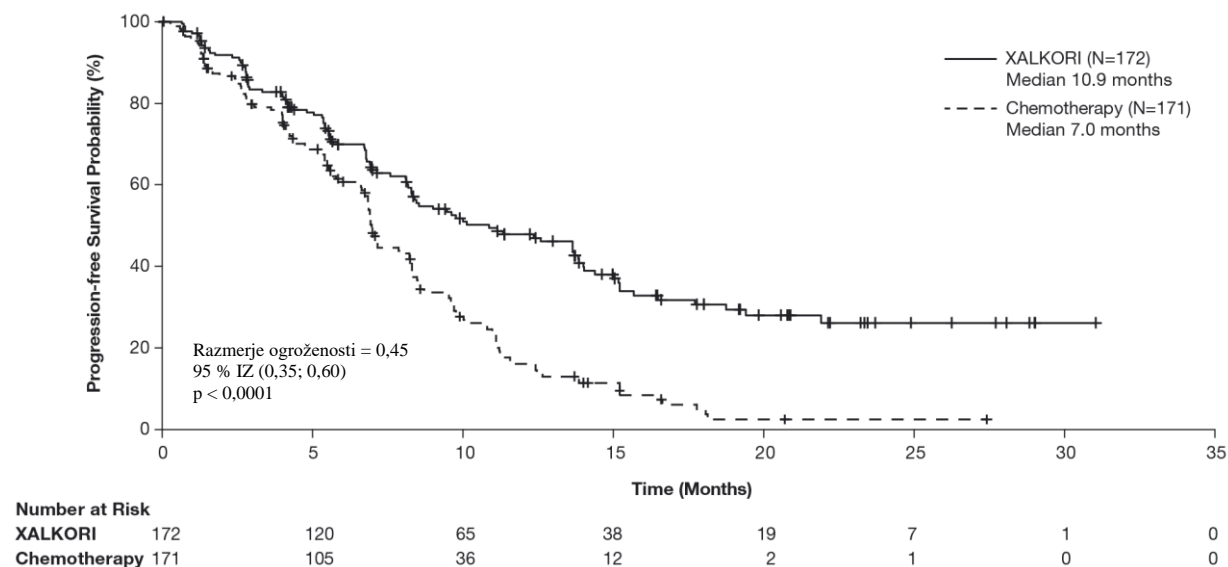
Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti iz randomizirane študije 3. faze, Študije 1014 (analiza celotne populacije) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC*

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

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

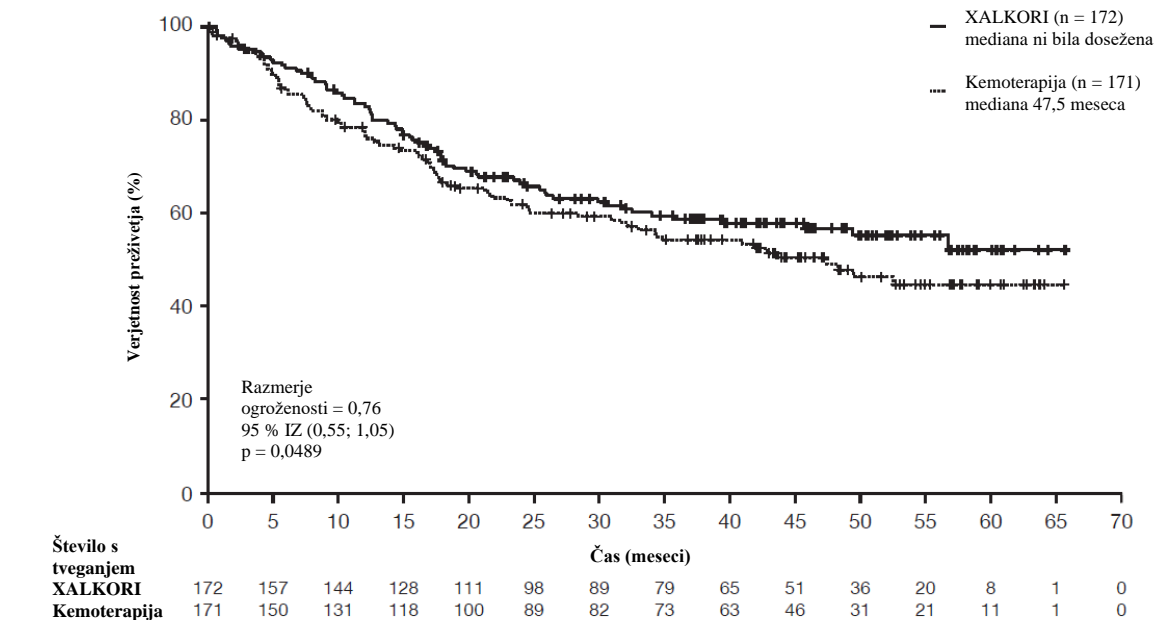
- * PFS, delež objektivnega odziva in trajanje odziva so določili na dan zaključka zajema podatkov 30. novembra 2013; OS so določili na datum zadnjega obiska zadnjega bolnika 30. novembra 2016 in temelji na medianem času spremljanja približno 46 mesecev.
- Mediani čas PFS je bil 6,9 meseca (95 % IZ: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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Podatki o učinkovitosti iz Študije 1007 so povzeti v preglednici 5, Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS in OS pa sta prikazani na slikah 3 oziroma 4.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti iz randomizirane študije 3. faze, Študije 1007 (celotna populacija za analizo) pri bolnikih s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC*

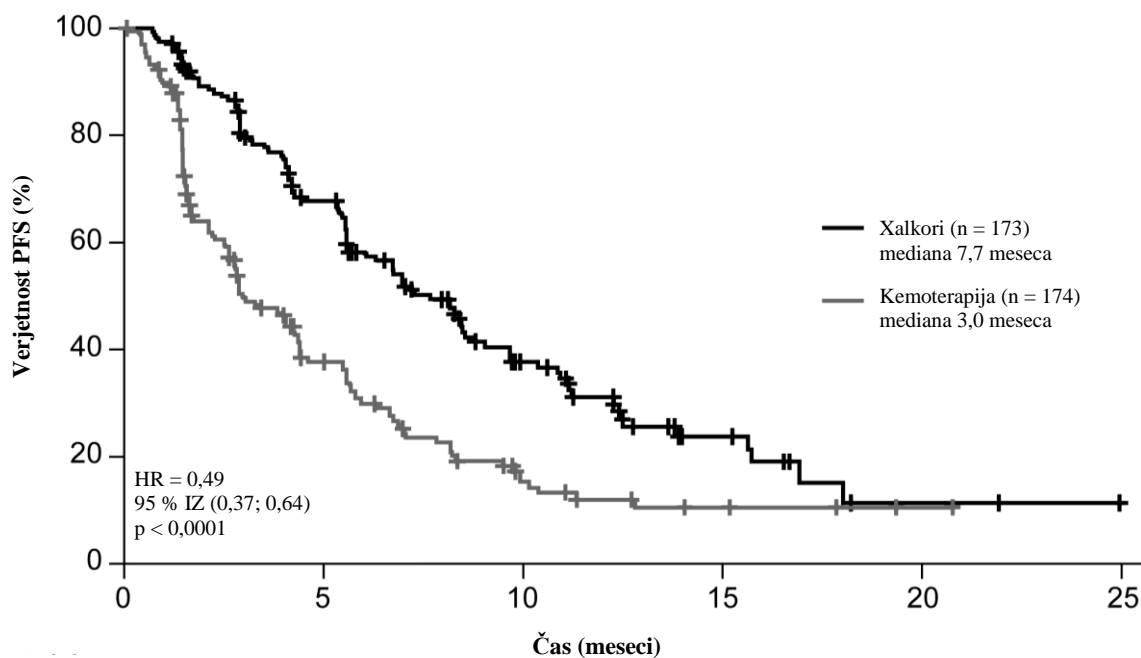
Merilo odziva	krizotinib n = 173	kemoterapija n = 174
Preživetje brez napredovanja bolezni, PFS (na podlagi IRR)		
Število z dogodkom, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Vrsta dogodka, n (%)		
Napredujoča bolezen	84 (49 %)	119 (68 %)
Smrt brez objektivnega napredovanja	16 (9 %)	8 (5 %)
Mediano PFS v mesecih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

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

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

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

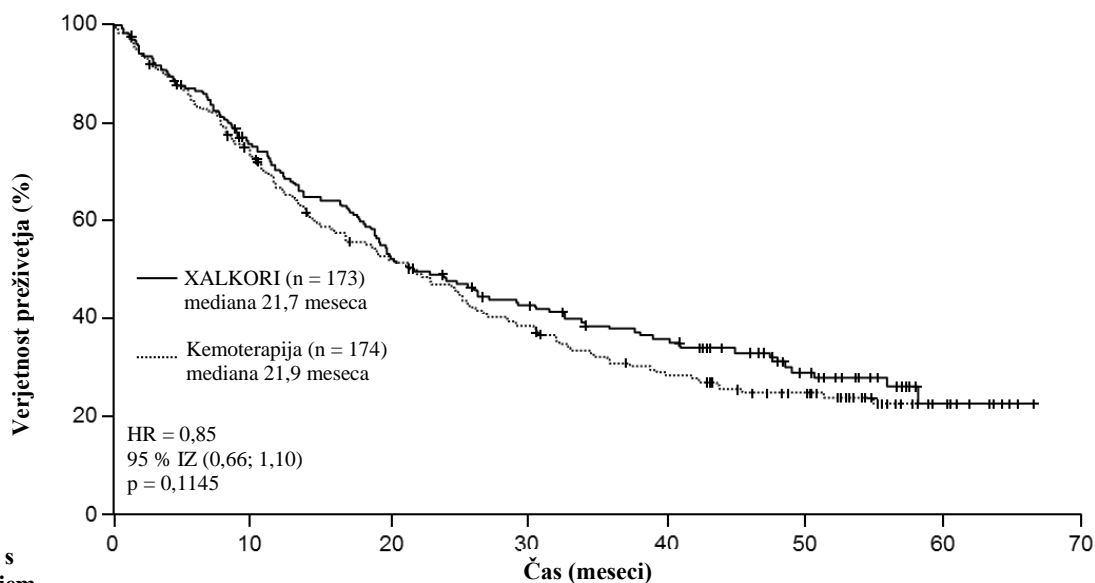
Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS (na podlagi IRR) za obe skupini zdravljenja v randomizirani študiji 3. faze, Študiji 1007 (analiza celotne populacije) pri bolnikih s predhodno zdravljenim ALK-pozitivnim napredovalim NSCLC



Število s tveganjem	0	5	10	15	20	25
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Kemoterapija	174	49	15	4	1	0

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

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



Število s tveganjem	0	10	20	30	40	50	60	70
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0
Kemoterapija	174	124	85	63	45	29	4	0

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

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

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

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

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

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

Študiji ALK-pozitivnega napredovalega NSCLC z eno skupino

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

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

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

Podatki o učinkovitosti iz Študij 1001 in 1005 so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6. Rezultati o učinkovitosti zdravljenja ALK-pozitivnega napredovalega NSCLC iz Študij 1001 in 1005

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

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

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

ROS1-pozitivni napredovali NSCLC

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

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

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

Podatki o učinkovitosti zdravljenja bolnikov z ROS1-pozitivnim napredovalim NSCLC iz Študije 1001 so povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati o učinkovitosti zdravljenja ROS1-pozitivnega napredovelega NSCLC iz Študije 1001

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

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

a. na dan zaključka zajema podatkov 30. junija 2018

b. ocenjeno z uporabo Kaplan-Meierjeve metode

Histološka preiskava, ki ne nakazuje adenokarcinoma

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

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

Ponovno zdravljenje s krizotinibom

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

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom

XALKORI za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju NSCLC (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Izločanje

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

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

Sočasna uporaba skupaj z zdravili, ki so substrati transporterjev

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

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

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

Učinek na druge prenašalne beljakovine

In vitro krizotinib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviralec BSEP.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Okvara jeter

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

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

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

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

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

Okvara ledvic

Bolniki z blago ($60 \leq$ očistek kreatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) in zmerno ($30 \leq$ CL_{cr} < 60 mL/min) okvaro ledvic so bili vključeni v enoskupinski študiji 1001 in 1005. Vpliv delovanja ledvic so ocenili z vrednostjo CL_{cr} ob najmanjši koncentraciji krizotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{trough, ss}). V

Študiji 1001 je bilo prilagojeno geometrično povprečje plazemske $C_{\text{trough, ss}}$ pri bolnikih z blago ($n = 35$) in zmerno ($n = 8$) okvaro ledvic 5,1 % in 11 % večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V Študiji 1005 je bilo prilagojeno geometrično povprečje $C_{\text{trough, ss}}$ krizotiniba pri bolnikih z blago ($n = 191$) in zmerno ($n = 65$) okvaro ledvic 9,1 % in 15 % večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Poleg tega je populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz Študij 1001, 1005 in 1007 pokazala, da CL_{cr} nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko krizotiniba. Zaradi majhnega povečanja izpostavljenosti krizotinibu (5 %-15 %) prilagajanje začetnega odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni priporočeno.

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

Starost

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

Telesna masa in spol

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

Etnična pripadnost

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

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

Starejši bolniki

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

Srčna elektrofiziologija

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

Izvedena je bila podštudija EKG z zaslepljenimi ročnimi meritvami EKG pri 52 ALK-pozitivnih bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so dvakrat dnevno prejeli 250 mg krizotiniba. Vrednost $QTcF$ se je glede na izhodišče pri enem bolniku (2 %) zvišala za $\geq 60 \text{ ms}$, pri 11 bolnikih (21 %) pa za $\geq 30 \text{ ms}$ do $< 60 \text{ ms}$. Analiza centralne tendence je pokazala, da so bile vse zgornje meje 90-odstotnega intervala zaupanja spremembe povprečja najmanjših kvadratov vrednosti $QTcF$ glede na izhodišče $< 20 \text{ ms}$ v vseh časovnih točkah 1. dne 2. cikla. Analiza razmerja farmakokinetika/farmakodinamika je nakazovala povezavo med plazemsko koncentracijo krizotiniba

in intervalom QTc. Poleg tega so ugotovili, da je upočasnitev srčnega utripa povezana z naraščajočo koncentracijo krizotiniba v plazmi (glejte poglavje 4.4), pri čemer je bil največji povprečni upad za 17,8 utripov na minuto po 8 urah v 1. dnevu 2. cikla.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Študije karcinogenosti s krizotinibom niso bile opravljene.

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vsebina kapsule

koloidni brezvodni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

ovojnica kapsule

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

črnilo za napis na kapsuli

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

V eni škatli se nahaja 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

XALKORI 200 mg trde kapsule

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg trde kapsule

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. oktober 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. junij 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.