

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

XALKORI jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer).

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

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

Ocenę ALK-dodatniego NSCLC należy przeprowadzić w laboratoriach z udowodnionym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Po wystąpieniu obiektywnej progresji choroby u niektórych pacjentów można rozważyć przedłużenie leczenia, ale nie wykazano dodatkowych korzyści.

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 bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. 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 bezpieczeństwa i tolerancji. Wytyczne 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

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

^aZ wyjątkiem limfopenii.

^bNational Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane).

^cW 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, wówczas powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę ^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
Zapalenie płuc jakiegokolwiek stopnia ^c	Na stałe odstawić
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 3.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 ., wówczas powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę ^b
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 4.	Na stałe odstawić

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

^bW przypadku nawrotu odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 ., wówczas powrócić do dawkowania 250 mg raz na dobę. Odstawić XALKORI na stałe w przypadku kolejnego nawrotu stopnia 3. lub 4.

^cNiezwiązane z progresją NSCLC, inną chorobą płuc, zakażeniem lub efektem naświetlań. Odstawić XALKORI w przypadku podejrzenia zapalenia płuc, odstawić produkt na stałe w przypadku rozpoznania zapalenia płuc związanego z leczeniem.

Zaburzenia czynności wątroby

XALKORI 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 produktem XALKORI należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz Tabela 2 oraz

punkt 4.8). Produktu XALKORI nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.3.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 60 do 90 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Najniższe stężenia (ang. trough concentrations) w stanie stacjonarnym w tych dwóch grupach były podobne do stwierdzanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny większy niż 90 ml/min) w badaniach A i B. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężką i schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2), i dlatego nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu XALKORI nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, pozwalającej stwierdzić, czy odpowiedź na produkt różni się u nich w porównaniu z grupą młodszych pacjentów. Ze 125 pacjentów w badaniu A, 18 (14%) było w wieku 65 lat lub starszych. Z 261 pacjentów w badaniu B, 30 (11%) było w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę ograniczoną ilość danych w tej podgrupie pacjentów, nie można opracować zaleceń dotyczących dawkowania, do czasu uzyskania dodatkowych danych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego XALKORI 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 zieleńca 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

Hepatotoksyczność

Zgłaszano indukowaną przez produkt hepatotoksyczność prowadzącą do zgonu. Przypadki takie wystąpiły w czasie leczenia produktem XALKORI u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT, do wartości większej niż 3 x GGN oraz stężenia całkowitej bilirubiny do wartości większej niż 2 x GGN bez zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej obserwowano u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3. lub 4. obserwowano u 6% pacjentów w badaniu A i u 8% pacjentów w badaniu B. Zwiększenia parametrów laboratoryjnych stopnia 3. i 4. były generalnie bezobjawowe i ustępowały po odstawieniu produktu. Pacjentów zwykle przestawiano na mniejszą dawkę i nie obserwowano u nich nawrotu nieprawidłowości w badaniach; jednakże 1 pacjent z badania A (< 1%) i 3 pacjentów z badania B (1%) wymagało odstawienia leczenia na stałe. Zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało generalnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Produktu XALKORI nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i

4.8). Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby obejmujące oznaczenie ALAT, AspAT i bilirubiny całkowitej dwa razy w miesiącu 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 stopnia 2., 3. i 4. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych stosowanie produktu XALKORI wiązało się z rozwojem ciężkiego, zagrażającego życiu lub prowadzącego do zgonu zapalenia płuc, które wystąpiło u 4 z 386 pacjentów (1%) w badaniach A i B. Wszystkie obserwowane przypadki choroby wystąpiły w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Należy monitorować pacjentów, czy nie wystąpią u nich objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na zapalenie płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc produkt XALKORI należy odstawić. Należy wykluczyć inne przyczyny zapalenia płuc oraz odstawić na stałe produkt XALKORI u pacjentów z zapaleniem płuc związanym z leczeniem (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Obserwowano 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 chorobą serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitów (np. wtórnymi do biegunki i wymiotów). XALKORI należy podawać ostrożnie pacjentom z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc, lub którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT. Podczas stosowania produktu XALKORI u tych pacjentów należy rozważyć okresowe monitorowanie elektrokardiogramów i elektrolitów. Zalecenia dotyczące pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc, patrz punkt 4.2.

Wpływ na wzrok

Zaburzenia widzenia wystąpiły u pacjentów w badaniu A i B. W przypadku utrzymywania się zaburzeń widzenia lub ich nasilenia należy rozważyć konsultację okulistyczną (patrz punkt 4.8).

Interakcje lekowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z silnymi inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A4 oraz substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ALK-dodatniego NSCLC innego niż gruczolakorak. Kliniczna korzyść może być mniejsza w tej podgrupie pacjentów, co należy wziąć pod uwagę przed podjęciem decyzji dotyczącej indywidualnego leczenia (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, powodowało zwiększenie systemowej ekspozycji na kryzotynib, przy wartościach AUC_{inf} i 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 itraconazol, 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 stacjonarnym.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenia kryzotynibu w osoczu

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu z ryfampicyną (w dawce dobowej 600 mg), silnego induktora CYP3A4, powodowało 82% i 69% zmniejszenie, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max} kryzotynibu, w porównaniu z kryzotynibem podawanym w monoterapii. Jednoczesne podawanie kryzotynibu z silnymi induktorami CYP3A może zmniejszać stężenia kryzotynibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, obejmujących między innymi karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, ryfabutyne, ryfampicynę i ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.4). Ponadto, nie ustalono wpływu induktorów CYP3A na ekspozycję na kryzotynib w stanie stacjonarnym.

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 raza 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 zmianie.

Nie ustalono wpływu hamującego kryzotynibu na UGT, a szczególnie na UGT1A1. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas podawania kryzotynibu w skojarzeniu z substratami UGT, takimi jak paracetamol, morfina lub irynotekan.

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.

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych podczas stosowania kryzotynibu obserwowano wydłużenie odstępu QT. Z tego względu należy starannie rozważyć jednocześnie 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 punkt 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.

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

XALKORI wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż u pacjentów przyjmujących produkt XALKORI mogą wystąpić zaburzenia widzenia, zawroty głowy lub zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane poniżej pochodzą z obserwacji ekspozycji na produkt XALKORI u 386 pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim NSCLC, którzy brali udział w dwóch, jednoramiennych badaniach klinicznych (badania A i B). Pacjenci otrzymywali początkową dawkę doustną 250 mg dwa razy na dobę przyjmowaną w sposób ciągły. Dane porównawcze dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 podano częstość występowania działań niepożądanych, często zgłaszanych u pacjentów przyjmujących produkt XALKORI. Większość działań niepożądanych miało nasilenie stopnia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi, niezależnie od stopnia nasilenia ($> 20\%$) występującymi w obu badaniach, były zaburzenia widzenia, nudności, biegunka, wymioty, obrzęk, zaparcie i zmęczenie. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi stopnia 3. lub 4. ($\geq 3\%$) występującymi w obu badaniach, było zwiększenie aktywności ALAT oraz neutropenia. Potencjalnie ciężkie działania niepożądane, tj. zapalenie płuc oraz wydłużenie odstępu QT, opisano w punkcie 4.4. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych było konieczne u 6% pacjentów w badaniu A i u 15% pacjentów w badaniu B. Odsetki związanych z leczeniem działań niepożądanych prowadzących do stałego odstawienia produktu, wynosiły 2% w badaniu A i 4% w badaniu B.

Uwaga: kategorie częstości 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 ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach A^a i B^a

Działania niepożądane, n (%)	Częstość ^b	(n=386)	
		Wszystkich stopni	Stopnia 3./4.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Neutropenia	Bardzo często	39 (10)	26 (7)
Leukopenia	Często	17 (4)	2 (<1)
Limfopenia	Często	9 (2)	8 (2)
Niedokrwistość	Często	6 (2)	1 (<1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	73 (19)	0 (0)
Hipofosfatemia	Często	10 (3)	6 (2)
Zaburzenia układu nerwowego			
Neuropatia ^c	Bardzo często	44 (11)	2 (<1)
Zawroty głowy	Bardzo często	59 (15)	0 (0)
Zaburzenia smaku	Bardzo często	51 (13)	0 (0)
Zaburzenia oka			
Zaburzenia widzenia ^c	Bardzo często	225 (58)	1 (<1)
Zaburzenia serca			
Bradykardia ^c	Często	14 (4)	0 (0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zapalenie płuc	Często	4 (1)	4 (1) ^d

Zaburzenia żołądka i jelit			
Wymioty	Bardzo często	157 (41)	3 (<1)
Nudności	Bardzo często	208 (54)	2 (<1)
Biegunka	Bardzo często	160 (42)	2 (<1)
Zaparcie	Bardzo często	111 (29)	0 (0)
Zaburzenia przełyku ^c	Często	24 (6)	0 (0)
Niestrawność	Często	19 (5)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka	Często	35 (9)	0 (0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Torbiel nerki ^e	Niezbyt często	2 (<1)	1 (<1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ^c	Bardzo często	86 (22)	6 (2)
Obrzęk ^c	Bardzo często	104 (27)	0 (0)
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	53 (14)	20 (5)
Wydłużenie odstępu QT w EKG	Często	4 (1)	2 (<1)
Zwiększenie aktywności AspAT	Często	38 (10)	7 (2)
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	9 (2)	0 (0)

^a W badaniu A zastosowano kryteria opisujące działania niepożądane NCI (NCI CTCAE, ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) wersja 3.0, a w badaniu B NCI CTCAE wersja 4.0.

^b W oparciu o największą częstość pomiędzy badaniem A i badaniem B.

^c Obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów: obrzęk (obrzęk, obrzęk obwodowy), zaburzenia przełyku (choroba refluksowa, bolesne przełykanie, ból przełyku, wrzód przełyku, zapalenie przełyku, refluks przełykowy, dysfagia, dyskomfort w nadbrzuszu), neuropatia (neuralgia, neuropatia obwodowa, parestezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zaburzenia czucia), zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, błyski, zamazane widzenie, osłabienie widzenia, męty w ciele szklistym), bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa) oraz zmęczenie (astenia, zmęczenie).

^d W tym 1 zdarzenie stopnia 5.

^e W tym złożone torbiele nerek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność

Zgłaszano indukowaną przez produkt hepatotoksyczność prowadzącą do zgonu. Przypadki takie wystąpiły w czasie leczenia produktem XALKORI u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT do wartości większej niż 3 x GGN oraz stężenia całkowitej bilirubiny do wartości większej niż 2 x GGN bez zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej obserwowano u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3. lub 4. obserwowano u 6% pacjentów w badaniu A i u 8% pacjentów w badaniu B. Zwiększenie parametrów laboratoryjnych stopnia 3. i 4. były generalnie bezobjawowe i ustępowały po odstawieniu produktu. Pacjentów zwykle przestawiano na mniejszą dawkę i nie obserwowano u nich nawrotu nieprawidłowości w badaniach; jednakże 1 pacjent z badania A (< 1%) i 3 pacjentów z badania B (1%) wymagało odstawienia leczenia na stałe. Zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało generalnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Produktu XALKORI nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4). Należy monitorować testy czynnościowe wątroby obejmujące oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej dwa razy w miesiącu 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 2., 3. i 4. stopnia. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Wpływ na wzrok

Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, błyski, zamazane widzenie, osłabienie widzenia oraz męty w ciele szklistym wystąpiły u 76 (61%) pacjentów z badania A i u 149 (57%) pacjentów w badaniu B. Zdarzenia oceniono jako łagodne (96%), umiarkowane (3%) i ciężkie (<1%), mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 15 i 6 dni, odpowiednio, w badaniu A i B. Żaden z pacjentów w badaniach A i B nie wymagał zmniejszenia dawki lub odstawienia na stałe leczenia kryzotynibem z powodu zaburzeń widzenia; jednakże u 1 pacjenta w badaniu A i u 3 pacjentów w badaniu B czasowo przerwano leczenie. W przypadku utrzymywania się zaburzeń widzenia lub ich nasilenia należy rozważyć konsultację okulistyczną (patrz punkt 4.2).

Wpływ na żołądek i jelita

Nudności, biegunka, wymioty i zaparcie były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego, a ich nasilenie oceniono zasadniczo na stopień 1. Leczenie wspomagające działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego może obejmować standardowe leczenie przeciwwymiotne i (lub) przeciwbiegunkowe, lub podawanie leków przeczyszczających.

Wpływ na układ nerwowy

Neuropatia zdefiniowana w tabeli 3, głównie neuropatia obwodowa, wystąpiła u 11 (9%) pacjentów w badaniu A i 33 (13%) pacjentów w badaniu B, a jej nasilenie oceniono zasadniczo na stopień 1. Zawroty głowy i zaburzenia smaku zgłaszano również bardzo często w tych badaniach, ale nasilenie tych zdarzeń oceniono na stopień 1. lub 2.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zwiększenie aktywności ALAT 3. lub 4. stopnia obserwowano u 6% pacjentów w badaniu A i u 8% pacjentów w badaniu B. Zwiększenie aktywności 3. i 4. stopnia było generalnie bezobjawowe i ustępowało po odstawieniu produktu. Pacjenci zwykle powracali do przyjmowania produktu w mniejszej dawce bez nawrotu nieprawidłowości; jednakże 1 pacjent z badania A (< 1%) i 3 pacjentów z badania B (1%) wymagało odstawienia produktu na stałe. Jednoczesne zwiększenie aktywności ALAT do wartości > 3 x GGN i stężenia bilirubiny całkowitej do wartości > 2 x GGN bez zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej stwierdzono u 1 z 375 (< 0,5%) pacjentów z obu badań, u których dostępne były możliwe do oceny dane laboratoryjne. Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby, w tym aktywność ALAT, AspAT i stężenie całkowitej bilirubiny, dwa razy w miesiącu w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie raz na miesiąc oraz w przypadku wskazań klinicznych, przy czym przy zwiększeniu parametrów 2., 3. i 4. stopnia, testy kontrolne należy powtarzać częściej. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Nieprawidłowości hematologicznych testów laboratoryjnych

W badaniu A zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi 3. lub 4. stopnia obserwowano u pacjentów z częstością < 3%, a zmniejszenie liczby neutrofilów i limfocytów stopnia 3. lub 4. z częstością, odpowiednio, 10% i 14%. W badaniu B zmniejszenie liczby leukocytów stopnia 3. lub 4. obserwowano u pacjentów z częstością 3%, zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. z częstością 9%, zmniejszenie liczby limfocytów stopnia 3. lub 4. z częstością 14%, a zmniejszenie liczby płytek krwi 3. lub 4. stopnia z częstością < 1%. 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

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania produktu XALKORI. Leczenie przedawkowania 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). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK 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 i NPM-ALK) 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*.

Badania kliniczne

Zastosowanie produktu XALKORI w monoterapii w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NSCLC badano w dwóch wieloośrodkowych badaniach z pojedynczym ramieniem tj. bez grupy kontrolnej (badanie A [A8081001] oraz B [A8081005]). Z grupy pacjentów włączonych do tych badań, pacjenci opisani poniżej otrzymywali wcześniej systemową 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 oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST, ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do odpowiedzi guza na leczenie (TTR, ang. Time to Tumour Response), czas trwania odpowiedzi (DR, ang. Duration of Response), wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. Disease Control Rate), przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. Progression-Free Survival) oraz całkowite przeżycie (OS, ang. Overall Survival). Dane porównawcze dotyczące skuteczności pochodzące z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

Pacjenci otrzymywali 250 mg kryzotynibu doustnie dwa razy na dobę. Dane demograficzne i charakterystykę choroby w badaniach A i B podano w Tabeli 4.

Tabela 4. Dane demograficzne i charakterystyka choroby w badaniach A i B

Charakterystyka	Badanie A n=125	Badanie B n=261
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	63 (50)	119 (46)
Kobiety	62 (50)	142 (54)
Wiek (lata), n (%)		
Mediana (zakres)	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 lat	107 (86)	231 (89)
≥65 lat	18 (14)	30 (11)
Rasa, n (%)		
Biała	76 (61)	152 (58)
Czarna	5 (4)	8 (3)
Azjaci	37 (30)	96 (37)
Inna	7 (6)	5 (2)
Palenie tytoniu, n (%)		
Nigdy	90 (72)	176 (67)
W przeszłości	34 (27)	73 (28)
Obecnie	1 (1)	12 (5)
Stadium choroby		
Miejscowo zaawansowana	7 (6)	21 (8)
Z przerzutami	118 (94)	240 (92)
Klasyfikacja histologiczna		
Gruczolakorak	122 (98)	242 (93)
Rak olbrzymiokomórkowy	1 (1)	4 (2)
Rak płaskonabłonkowy	1 (1)	3 (1)
Gruczolakorak płaskonabłonkowy	0 (0)	3 (1)
Inne	1 (1)	9 (3)
Stan wydolności ECOG wyjściowo, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2 – 3 ^a	16 (13)	47 (18)
Uprzednia radioterapia		
Nie	51 (41)	107 (41)
Tak	74 (59)	153 (59)
Nie podano	0 (0)	1 (1)
Uprzednia terapia systemowa zaawansowanej choroby Liczba schematów stosowanych w chorobie zaawansowanej i (lub) z przerzutami		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

^a Obejmuje 1 pacjenta ze stanem wydolności ECOG 1 w czasie badań przesiewowych, ale ze stanem wydolności 3 w punkcie wyjściowym.

W badaniu A wymagane było, aby przed włączeniem do badania klinicznego pacjenci z zaawansowanym NSCLC mieli guzy ALK-dodatnie. ALK-dodatnie NSCLC identyfikowano na podstawie szeregu testów klinicznych.

Stu dwudziestu pięciu pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym NSCLC ALK-dodatnim było włączonych do badania A w czasie zaprzestania zbierania danych (ang. the time of data cutoff). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 42 tygodnie.

W badaniu B wymagane było, aby przed włączeniem do badania klinicznego pacjenci z zaawansowanym NSCLC mieli guzy ALK-dodatnie. ALK-dodatnie NSCLC identyfikowano za pomocą testu Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit.

Dwustu sześćdziesięciu jeden pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym NSCLC ALK-dodatnim z badania B analizowano w czasie zaprzestania zbierania danych. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25 tygodni.

Główne dane dotyczące skuteczności z badań A i B podano w Tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki badania A i B dotyczące skuteczności w ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC

Parametr skuteczności	Badanie A (n=125)	Badanie B (n=261)
ORR^a [% (95% CI)]	60% (51%, 69%)	53% (47%, 60%)
TTR [mediana (zakres)]	7,9 tygodnie (2,1 tygodnie, 39,6 tygodnie)	6,1 tygodnie (4,9 tygodnie, 30,4 tygodnie)
DR^b [mediana (95% CI)]	48,1 tygodnie (35,7 tygodnie, 64,1 tygodnie)	42,9 tygodnie (36,1 tygodnie, 49,7 tygodnie)
DCR ^c po 8 tygodniach (badanie A) [% (95% CI)]; po 6 tygodniach (badanie B) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
PFS^b [mediana (95% CI)]	9,2 miesiące (7,3 miesiące, 12,7 miesiące)	8,5 miesiące (6,5 miesiące, 9,9 miesiące)
Mediana OS	Nieosiągnięta	Nieosiągnięta
Prawdopodobieństwo OS po 12 miesiącach ^b [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

^aNiemożliwa była ocena odpowiedzi u 4 pacjentów w badaniu A i u 6 pacjentów w badaniu B.

^bOszacowanie metodą Kaplan-Meier.

^cOdsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą wg definicji RECIST po 8 tygodniach (badanie A) lub po 6 tygodniach (badanie B).

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dostępne są dane od 29 możliwych do oceny pacjentów z histologicznym rozpoznaniem NSCLC innymi niż gruczolakorak w badaniach A i B. Częściowe odpowiedzi obserwowano u 10 z tych pacjentów z ORR 31%, który był mniejszy niż ORR obserwowany w badaniu A (60%) i badaniu B (53%). Porównanie ORR w tej podgrupie pacjentów z NSCLC leczonych standardową chemioterapią nie jest jeszcze dostępne (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu XALKORI nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i więcej, która pozwoliłaby stwierdzić, czy odpowiedź na leczenie różni się u nich w porównaniu z grupą osób młodszych. Ze 125 pacjentów w badaniu A, 18 (14%) miało 65 lat i więcej. Z 261 pacjentów w badaniu B 30 (11%) miało 65 lat i więcej. W żadnym z badań nie brali udziału pacjenci w wieku 85 lat i starsi.

Pacjenci z przerzutami do mózgu

Do badania B włączono dwudziestu pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, których nie poddawano radioterapii, z czego u 17 możliwa była ocena odpowiedzi zarówno w obrębie mózgu (przerzutów do mózgu), jak i systemowej odpowiedzi guza. U ośmiu (47%) z tych 17 pacjentów odpowiedzi ze strony przerzutów były podobne lub lepsze od systemowej odpowiedzi guza, u 2 (25%) stwierdzono całkowitą odpowiedź ze strony przerzutów do mózgu. U dziewięciu (53%) z tych 17 pacjentów systemowa odpowiedź guza była lepsza niż ze strony przerzutów do mózgu, u 8 (89%) przerzuty do mózgu były stabilne w co najmniej 3 ocenach guza.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego XALKORI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z NSCLC. Rak płuca znajduje się na liście chorób, w których uchylono obowiązek badania produktów leczniczych u dzieci i młodzieży, ponieważ choroba ta zazwyczaj nie występuje u dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego, w tym wyniki badania porównawczego wobec standardowej chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel) we wskazaniu. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej na czczo kryzotynib wełnianie się osiągałając 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 zmniejszały 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 2.1).

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* 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 w stężeniach terapeutycznych u ludzi nie hamuje wychwytu wątrobowego białek transportowych OATP1B1 lub OATP1B3 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kliniczne interakcje międzylekowe, zachodzące w wyniku hamowania wychwytu wątrobowego produktów leczniczych, które są substratami dla tych transporterów, są mało prawdopodobne.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność wątroby

Kryzotynibu nie badano 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).

Niewydolność nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 60 do 90 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min). Najmniejsze stężenia (ang. trough concentrations) w stanie stacjonarnym w tych dwóch grupach były podobne do stwierdzanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ponad 90 ml/min) w badaniach A i B. Nie są dostępne dane u pacjentów z ciężką i schyłkową chorobą nerek, i dlatego nie można określić formalnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

Po podawaniu 250 mg dwa razy na dobę C_{max} i AUC_t kryzotynibu w stanie stacjonarnym u Azjatów były, odpowiednio, 1,57- (90% CI: 1,16-2,13) i 1,50- (90% CI: 1,10-2,04) raza większe niż u pacjentów innych niż Azjaci.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane w tej podgrupie pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1). Wpływ wieku na farmakokinetykę kryzotynibu nie był formalnie oceniany.

Elektrofizjologia serca

Potencjalne wydłużenie odstępu QT pod wpływem kryzotynibu oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali kryzotynib 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 kryzotynibu na odstępy QT. U czterech z 382 pacjentów (1,0%) stwierdzono QTcF (odstęp QT skorygowany metodą Fridericia) ≥ 500 ms, a u 15 z 364 pacjentów (4,1%) wydłużenie od wartości wyjściowej QTcF ≥ 60 ms, w automatycznej ocenie zapisu EKG z urządzenia. Analiza tendencji

centralnej danych QTcF wykazała, że największa górna granica dwustronnego przedziału ufności (90% CI) dla QTcF wynosiła < 15 ms w punktach czasowych określonych w protokole. Analiza farmakokinetyczna/farmakodynamiczna sugerowała związek pomiędzy stężeniem kryzotynibu w osoczu a QTc (patrz punkt 4.4).

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 pachytenu, 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 5 razy przewyższający ekspozycję kliniczną u ludzi, na podstawie AUC. Inne wyniki obejmowały wpływ na wątrobę (zwiększenie aktywności transaminaz) 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 aneugeniczną 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 4-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/dobę przez 28 dni (ekspozycja około 2 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/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/dobę (przewyższających około 0,8 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/dobę (przewyższających 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/dobę, podawanej raz na dobę przez 28 dni (przewyższającej około 7 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 mikrokryształiczna
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 szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

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

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

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>.

▼ 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 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

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 dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer).

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

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

Ocenę ALK-dodatniego NSCLC należy przeprowadzić w laboratoriach z udowodnionym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Po wystąpieniu obiektywnej progresji choroby u niektórych pacjentów można rozważyć przedłużenie leczenia, ale nie wykazano dodatkowych korzyści.

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 bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. 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 bezpieczeństwa i tolerancji. Wytyczne 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

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

^aZ wyjątkiem limfopenii.

^bNational Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane).

^cW 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, wówczas powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę ^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
Zapalenie płuc jakiegokolwiek stopnia ^c	Na stałe odstawić
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 3.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 ., wówczas powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę ^b
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 4.	Na stałe odstawić

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

^bW przypadku nawrotu odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 ., wówczas powrócić do dawkowania 250 mg raz na dobę. Odstawić XALKORI na stałe w przypadku kolejnego nawrotu stopnia 3. lub 4.

^cNiezwiązane z progresją NSCLC, inną chorobą płuc, zakażeniem lub efektem naświetlań. Odstawić XALKORI w przypadku podejrzenia zapalenia płuc, odstawić produkt na stałe w przypadku rozpoznania zapalenia płuc związanego z leczeniem.

Zaburzenia czynności wątroby

XALKORI 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 produktem XALKORI należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz Tabela 2 oraz

punkt 4.8). Produktu XALKORI nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.3.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 60 do 90 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Najniższe stężenia (ang. trough concentrations) w stanie stacjonarnym w tych dwóch grupach były podobne do stwierdzanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny większy niż 90 ml/min) w badaniach A i B. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężką i schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2), i dlatego nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu XALKORI nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, pozwalającej stwierdzić, czy odpowiedź na produkt różni się u nich w porównaniu z grupą młodszych pacjentów. Ze 125 pacjentów w badaniu A, 18 (14%) było w wieku 65 lat lub starszych. Z 261 pacjentów w badaniu B, 30 (11%) było w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę ograniczoną ilość danych w tej podgrupie pacjentów, nie można opracować zaleceń dotyczących dawkowania, do czasu uzyskania dodatkowych danych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego XALKORI 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 zieleńca 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

Hepatotoksyczność

Zgłaszano indukowaną przez produkt hepatotoksyczność prowadzącą do zgonu. Przypadki takie wystąpiły w czasie leczenia produktem XALKORI u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT, do wartości większej niż 3 x GGN oraz stężenia całkowitej bilirubiny do wartości większej niż 2 x GGN bez zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej obserwowano u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3. lub 4. obserwowano u 6% pacjentów w badaniu A i u 8% pacjentów w badaniu B. Zwiększenia parametrów laboratoryjnych stopnia 3. i 4. były generalnie bezobjawowe i ustępowały po odstawieniu produktu. Pacjentów zwykle przestawiano na mniejszą dawkę i nie obserwowano u nich nawrotu nieprawidłowości w badaniach; jednakże 1 pacjent z badania A (< 1%) i 3 pacjentów z badania B (1%) wymagało odstawienia leczenia na stałe. Zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało generalnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Produktu XALKORI nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i

4.8). Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby obejmujące oznaczenie ALAT, AspAT i bilirubiny całkowitej dwa razy w miesiącu 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 stopnia 2., 3. i 4. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych stosowanie produktu XALKORI wiązało się z rozwojem ciężkiego, zagrażającego życiu lub prowadzącego do zgonu zapalenia płuc, które wystąpiło u 4 z 386 pacjentów (1%) w badaniach A i B. Wszystkie obserwowane przypadki choroby wystąpiły w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Należy monitorować pacjentów, czy nie wystąpią u nich objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na zapalenie płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc produkt XALKORI należy odstawić. Należy wykluczyć inne przyczyny zapalenia płuc oraz odstawić na stałe produkt XALKORI u pacjentów z zapaleniem płuc związanym z leczeniem (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Obserwowano 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 chorobą serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitów (np. wtórnymi do biegunki i wymiotów). XALKORI należy podawać ostrożnie pacjentom z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc, lub którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT. Podczas stosowania produktu XALKORI u tych pacjentów należy rozważyć okresowe monitorowanie elektrokardiogramów i elektrolitów. Zalecenia dotyczące pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc, patrz punkt 4.2.

Wpływ na wzrok

Zaburzenia widzenia wystąpiły u pacjentów w badaniu A i B. W przypadku utrzymywania się zaburzeń widzenia lub ich nasilenia należy rozważyć konsultację okulistyczną (patrz punkt 4.8).

Interakcje lekowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z silnymi inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A4 oraz substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ALK-dodatniego NSCLC innego niż gruczolakorak. Kliniczna korzyść może być mniejsza w tej podgrupie pacjentów, co należy wziąć pod uwagę przed podjęciem decyzji dotyczącej indywidualnego leczenia (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, powodowało zwiększenie systemowej ekspozycji na kryzotynib, przy wartościach AUC_{inf} i 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 itraconazol, 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 stacjonarnym.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenia kryzotynibu w osoczu

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu z ryfampicyną (w dawce dobowej 600 mg), silnego induktora CYP3A4, powodowało 82% i 69% zmniejszenie, odpowiednio, AUC_{inf} i C_{max} kryzotynibu, w porównaniu z kryzotynibem podawanym w monoterapii. Jednoczesne podawanie kryzotynibu z silnymi induktorami CYP3A może zmniejszać stężenia kryzotynibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, obejmujących między innymi karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, ryfabutyne, ryfampicynę i ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.4). Ponadto, nie ustalono wpływu induktorów CYP3A na ekspozycję na kryzotynib w stanie stacjonarnym.

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 ścisłe 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 zmianie.

Nie ustalono wpływu hamującego kryzotynibu na UGT, a szczególnie na UGT1A1. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas podawania kryzotynibu w skojarzeniu z substratami UGT, takimi jak paracetamol, morfina lub irynotekan.

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 ścisłe monitorowanie kliniczne podczas podawania kryzotynibu z tymi produktami leczniczymi.

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 punkt 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 cholinioesterazy, pilokarpiną) należy zachować ostrożność z powodu ryzyka bradykardii.

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

XALKORI wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż u pacjentów przyjmujących produkt XALKORI mogą wystąpić zaburzenia widzenia, zawroty głowy lub zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane poniżej pochodzą z obserwacji ekspozycji na produkt XALKORI u 386 pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim NSCLC, którzy brali udział w dwóch, jednoramiennych badaniach klinicznych (badania A i B). Pacjenci otrzymywali początkową dawkę doustną 250 mg dwa razy na dobę przyjmowaną w sposób ciągły. Dane porównawcze dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 podano częstość występowania działań niepożądanych, często zgłaszanych u pacjentów przyjmujących produkt XALKORI. Większość działań niepożądanych miało nasilenie stopnia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi, niezależnie od stopnia nasilenia ($> 20\%$) występującymi w obu badaniach, były zaburzenia widzenia, nudności, biegunka, wymioty, obrzęk, zaparcie i zmęczenie. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi stopnia 3. lub 4. ($\geq 3\%$) występującymi w obu badaniach, było zwiększenie aktywności ALAT oraz neutropenia. Potencjalnie ciężkie działania niepożądane, tj. zapalenie płuc oraz wydłużenie odstępu QT, opisano w punkcie 4.4. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych było konieczne u 6% pacjentów w badaniu A i u 15% pacjentów w badaniu B. Odsetki związanych z leczeniem działań niepożądanych prowadzących do stałego odstawienia produktu, wynosiły 2% w badaniu A i 4% w badaniu B.

Uwaga: kategorie częstości 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 ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach A^a i B^a

Działania niepożądane, n (%)	Częstość ^b	(n=386)	
		Wszystkich stopni	Stopnia 3./4.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Neutropenia	Bardzo często	39 (10)	26 (7)
Leukopenia	Często	17 (4)	2 (<1)
Limfopenia	Często	9 (2)	8 (2)
Niedokrwistość	Często	6 (2)	1 (<1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	73 (19)	0 (0)
Hipofosfatemia	Często	10 (3)	6 (2)
Zaburzenia układu nerwowego			
Neuropatia ^c	Bardzo często	44 (11)	2 (<1)
Zawroty głowy	Bardzo często	59 (15)	0 (0)
Zaburzenia smaku	Bardzo często	51 (13)	0 (0)
Zaburzenia oka			
Zaburzenia widzenia ^c	Bardzo często	225 (58)	1 (<1)
Zaburzenia serca			
Bradykardia ^c	Często	14 (4)	0 (0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zapalenie płuc	Często	4 (1)	4 (1) ^d

Zaburzenia żołądka i jelit			
Wymioty	Bardzo często	157 (41)	3 (<1)
Nudności	Bardzo często	208 (54)	2 (<1)
Biegunka	Bardzo często	160 (42)	2 (<1)
Zaparcie	Bardzo często	111 (29)	0 (0)
Zaburzenia przełyku ^c	Często	24 (6)	0 (0)
Niestrawność	Często	19 (5)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka	Często	35 (9)	0 (0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Torbiel nerki ^e	Niezbyt często	2 (<1)	1 (<1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ^c	Bardzo często	86 (22)	6 (2)
Obrzęk ^c	Bardzo często	104 (27)	0 (0)
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	53 (14)	20 (5)
Wydłużenie odstępu QT w EKG	Często	4 (1)	2 (<1)
Zwiększenie aktywności AspAT	Często	38 (10)	7 (2)
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	9 (2)	0 (0)

^a W badaniu A zastosowano kryteria opisujące działania niepożądane NCI (NCI CTCAE, ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) wersja 3.0, a w badaniu B NCI CTCAE wersja 4.0.

^b W oparciu o największą częstość pomiędzy badaniem A i badaniem B.

^c Obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów: obrzęk (obrzęk, obrzęk obwodowy), zaburzenia przełyku (choroba refluksowa, bolesne przełykanie, ból przełyku, wrzód przełyku, zapalenie przełyku, refluks przełykowy, dysfagia, dyskomfort w nadbrzuszu), neuropatia (neuralgia, neuropatia obwodowa, parestezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zaburzenia czucia), zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, błyski, zamazane widzenie, osłabienie widzenia, męty w ciele szklistym), bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa) oraz zmęczenie (astenia, zmęczenie).

^d W tym 1 zdarzenie stopnia 5.

^e W tym złożone torbiele nerek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność

Zgłaszano indukowaną przez produkt hepatotoksyczność prowadzącą do zgonu. Przypadki takie wystąpiły w czasie leczenia produktem XALKORI u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT, do wartości większej niż 3 x GGN oraz stężenia całkowitej bilirubiny do wartości większej niż 2 x GGN bez zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej obserwowano u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3. lub 4. obserwowano u 6% pacjentów w badaniu A i u 8% pacjentów w badaniu B. Zwiększenie parametrów laboratoryjnych stopnia 3. i 4. były generalnie bezobjawowe i ustępowały po odstawieniu produktu. Pacjentów zwykle przestawiano na mniejszą dawkę i nie obserwowano u nich nawrotu nieprawidłowości w badaniach; jednakże 1 pacjent z badania A (< 1%) i 3 pacjentów z badania B (1%) wymagało odstawienia leczenia na stałe. Zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało generalnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Produktu XALKORI nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4). Należy monitorować testy czynnościowe wątroby obejmujące oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej dwa razy w miesiącu 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 2., 3. i 4. stopnia. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Wpływ na wzrok

Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, błyski, zamazane widzenie, osłabienie widzenia oraz męty w ciele szklistym wystąpiły u 76 (61%) pacjentów z badania A i u 149 (57%) pacjentów w badaniu B. Zdarzenia oceniono jako łagodne (96%), umiarkowane (3%) i ciężkie (<1%), mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 15 i 6 dni, odpowiednio, w badaniu A i B. Żaden z pacjentów w badaniach A i B nie wymagał zmniejszenia dawki lub odstawienia na stałe leczenia kryzotynibem z powodu zaburzeń widzenia; jednakże u 1 pacjenta w badaniu A i u 3 pacjentów w badaniu B czasowo przerwano leczenie. W przypadku utrzymywania się zaburzeń widzenia lub ich nasilenia należy rozważyć konsultację okulistyczną (patrz punkt 4.2).

Wpływ na żołądek i jelita

Nudności, biegunka, wymioty i zaparcie były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego, a ich nasilenie oceniono zasadniczo na stopień 1. Leczenie wspomagające działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego może obejmować standardowe leczenie przeciwwymiotne i (lub) przeciwbiegunkowe, lub podawanie leków przeczyszczających.

Wpływ na układ nerwowy

Neuropatia zdefiniowana w tabeli 3, głównie neuropatia obwodowa, wystąpiła u 11 (9%) pacjentów w badaniu A i 33 (13%) pacjentów w badaniu B, a jej nasilenie oceniono zasadniczo na stopień 1. Zawroty głowy i zaburzenia smaku zgłaszano również bardzo często w tych badaniach, ale nasilenie tych zdarzeń oceniono na stopień 1. lub 2.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zwiększenie aktywności ALAT 3. lub 4. stopnia obserwowano u 6% pacjentów w badaniu A i u 8% pacjentów w badaniu B. Zwiększenie aktywności 3. i 4. stopnia było generalnie bezobjawowe i ustępowało po odstawieniu produktu. Pacjenci zwykle powracali do przyjmowania produktu w mniejszej dawce bez nawrotu nieprawidłowości; jednakże 1 pacjent z badania A (< 1%) i 3 pacjentów z badania B (1%) wymagało odstawienia produktu na stałe. Jednoczesne zwiększenie aktywności ALAT do wartości > 3 x GGN i stężenia bilirubiny całkowitej do wartości > 2 x GGN bez zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej stwierdzono u 1 z 375 (< 0,5%) pacjentów z obu badań, u których dostępne były możliwe do oceny dane laboratoryjne. Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby, w tym aktywność ALAT, AspAT i stężenie całkowitej bilirubiny, dwa razy w miesiącu w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie raz na miesiąc oraz w przypadku wskazań klinicznych, przy czym przy zwiększeniu parametrów 2., 3. i 4. stopnia, testy kontrolne należy powtarzać częściej. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Nieprawidłowości hematologicznych testów laboratoryjnych

W badaniu A zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi 3. lub 4. stopnia obserwowano u pacjentów z częstością < 3%, a zmniejszenie liczby neutrofilów i limfocytów stopnia 3. lub 4. z częstością, odpowiednio, 10% i 14%. W badaniu B zmniejszenie liczby leukocytów stopnia 3. lub 4. obserwowano u pacjentów z częstością 3%, zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. z częstością 9%, zmniejszenie liczby limfocytów stopnia 3. lub 4. z częstością 14%, a zmniejszenie liczby płytek krwi 3. lub 4. stopnia z częstością < 1%. 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

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania produktu XALKORI. Leczenie przedawkowania 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). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK 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 i NPM-ALK) 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*.

Badania kliniczne

Zastosowanie produktu XALKORI w monoterapii w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NSCLC badano w dwóch wieloośrodkowych badaniach z pojedynczym ramieniem tj. bez grupy kontrolnej (badanie A [A8081001] oraz B [A8081005]). Z grupy pacjentów włączonych do tych badań, pacjenci opisani poniżej otrzymywali wcześniej systemową terapię z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w obu badaniach był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. Objective Response Rate) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST, ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do odpowiedzi guza na leczenie (TTR, ang. Time to Tumour Response), czas trwania odpowiedzi (DR, ang. Duration of Response), wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. Disease Control Rate), przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. Progression-Free Survival) oraz całkowite przeżycie (OS, ang. Overall Survival). Dane porównawcze dotyczące skuteczności pochodzące z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

Pacjenci otrzymywali 250 mg kryzotynibu doustnie dwa razy na dobę. Dane demograficzne i charakterystykę choroby w badaniach A i B podano w Tabeli 4.

Tabela 4. Dane demograficzne i charakterystyka choroby w badaniach A i B

Charakterystyka	Badanie A n=125	Badanie B n=261
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	63 (50)	119 (46)
Kobiety	62 (50)	142 (54)
Wiek (lata), n (%)		
Mediana (zakres)	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 lat	107 (86)	231 (89)
≥65 lat	18 (14)	30 (11)
Rasa, n (%)		
Biała	76 (61)	152 (58)
Czarna	5 (4)	8 (3)
Azjaci	37 (30)	96 (37)
Inna	7 (6)	5 (2)
Palenie tytoniu, n (%)		
Nigdy	90 (72)	176 (67)
W przeszłości	34 (27)	73 (28)
Obecnie	1 (1)	12 (5)
Stadium choroby		
Miejscowo zaawansowana	7 (6)	21 (8)
Z przerzutami	118 (94)	240 (92)
Klasyfikacja histologiczna		
Gruzołakorak	122 (98)	242 (93)
Rak olbrzymiokomórkowy	1 (1)	4 (2)
Rak płaskonabłonkowy	1 (1)	3 (1)
Gruzołakorak płaskonabłonkowy	0 (0)	3 (1)
Inne	1 (1)	9 (3)
Stan wydolności ECOG wyjściowo, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2 – 3 ^a	16 (13)	47 (18)
Uprzednia radioterapia		
Nie	51 (41)	107 (41)
Tak	74 (59)	153 (59)
Nie podano	0 (0)	1 (1)
Uprzednia terapia systemowa zaawansowanej choroby Liczba schematów stosowanych w chorobie zaawansowanej i (lub) z przerzutami		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

^a Obejmuje 1 pacjenta ze stanem wydolności ECOG 1 w czasie badań przesiewowych, ale ze stanem wydolności 3 w punkcie wyjściowym.

W badaniu A wymagane było, aby przed włączeniem do badania klinicznego pacjenci z zaawansowanym NSCLC mieli guzy ALK-dodatnie. ALK-dodatnie NSCLC identyfikowano na podstawie szeregu testów klinicznych.

Stu dwudziestu pięciu pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym NSCLC ALK-dodatnim było włączonych do badania A w czasie zaprzestania zbierania danych (ang. the time of data cutoff). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 42 tygodnie.

W badaniu B wymagane było, aby przed włączeniem do badania klinicznego pacjenci z zaawansowanym NSCLC mieli guzy ALK-dodatnie. ALK-dodatnie NSCLC identyfikowano za pomocą testu Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit.

Dwustu sześćdziesięciu jeden pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym NSCLC ALK-dodatnim z badania B analizowano w czasie zaprzestania zbierania danych. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25 tygodni.

Główne dane dotyczące skuteczności z badań A i B podano w Tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki badania A i B dotyczące skuteczności w ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC

Parametr skuteczności	Badanie A (n=125)	Badanie B (n=261)
ORR^a [% (95% CI)]	60% (51%, 69%)	53% (47%, 60%)
TTR [mediana (zakres)]	7,9 tygodnie (2,1 tygodnie, 39,6 tygodnie)	6,1 tygodnie (4,9 tygodnie, 30,4 tygodnie)
DR^b [mediana (95% CI)]	48,1 tygodnie (35,7 tygodnie, 64,1 tygodnie)	42,9 tygodnie (36,1 tygodnie, 49,7 tygodnie)
DCR ^c po 8 tygodniach (badanie A) [% (95% CI)]; po 6 tygodniach (badanie B) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
PFS^b [mediana (95% CI)]	9,2 miesiące (7,3 miesiące, 12,7 miesiące)	8,5 miesiące (6,5 miesiące, 9,9 miesiące)
Mediana OS	Nieosiągnięta	Nieosiągnięta
Prawdopodobieństwo OS po 12 miesiącach ^b [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

^aNiemożliwa była ocena odpowiedzi u 4 pacjentów w badaniu A i u 6 pacjentów w badaniu B.

^bOszacowanie metodą Kaplan-Meier.

^cOdsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą wg definicji RECIST po 8 tygodniach (badanie A) lub po 6 tygodniach (badanie B).

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dostępne są dane od 29 możliwych do oceny pacjentów z histologicznym rozpoznaniem NSCLC innymi niż gruczolakorak w badaniach A i B. Częściowe odpowiedzi obserwowano u 10 z tych pacjentów z ORR 31%, który był mniejszy niż ORR obserwowany w badaniu A (60%) i badaniu B (53%). Porównanie ORR w tej podgrupie pacjentów z NSCLC leczonych standardową chemioterapią nie jest jeszcze dostępne (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu XALKORI nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i więcej, która pozwoliłaby stwierdzić, czy odpowiedź na leczenie różni się u nich w porównaniu z grupą osób młodszych. Ze 125 pacjentów w badaniu A, 18 (14%) miało 65 lat i więcej. Z 261 pacjentów w badaniu B 30 (11%) miało 65 lat i więcej. W żadnym z badań nie brali udziału pacjenci w wieku 85 lat i starsi.

Pacjenci z przerzutami do mózgu

Do badania B włączono dwudziestu pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, których nie poddawano radioterapii, z czego u 17 możliwa była ocena odpowiedzi zarówno w obrębie mózgu (przerzutów do mózgu), jak i systemowej odpowiedzi guza. U ośmiu (47%) z tych 17 pacjentów odpowiedzi ze strony przerzutów były podobne lub lepsze od systemowej odpowiedzi guza, u 2 (25%) stwierdzono całkowitą odpowiedź ze strony przerzutów do mózgu. U dziewięciu (53%) z tych 17 pacjentów systemowa odpowiedź guza była lepsza niż ze strony przerzutów do mózgu, u 8 (89%) przerzuty do mózgu były stabilne w co najmniej 3 ocenach guza.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego XALKORI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z NSCLC. Rak płuca znajduje się na liście chorób, w których uchylono obowiązek badania produktów leczniczych u dzieci i młodzieży, ponieważ choroba ta zazwyczaj nie występuje u dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego, w tym wyniki badania porównawczego wobec standardowej chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel) we wskazaniu. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej na czczo kryzotynib wełnianie się osiągał maksimum 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 zmniejszały 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 2.1).

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* 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 w stężeniach terapeutycznych u ludzi nie hamuje wychwyty wątrobowego białek transportowych OATP1B1 lub OATP1B3 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kliniczne interakcje międzylekowe, zachodzące w wyniku hamowania wychwyty wątrobowego produktów leczniczych, które są substratami dla tych transporterów, są mało prawdopodobne.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność wątroby

Kryzotynibu nie badano 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).

Niewydolność nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 60 do 90 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min). Najmniejsze stężenia (ang. trough concentrations) w stanie stacjonarnym w tych dwóch grupach były podobne do stwierdzanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ponad 90 ml/min) w badaniach A i B. Nie są dostępne dane u pacjentów z ciężką i schyłkową chorobą nerek, i dlatego nie można określić formalnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

Po podawaniu 250 mg dwa razy na dobę C_{max} i AUC_t kryzotynibu w stanie stacjonarnym u Azjatów były, odpowiednio, 1,57- (90% CI: 1,16-2,13) i 1,50- (90% CI: 1,10-2,04) raza większe niż u pacjentów innych niż Azjaci.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane w tej podgrupie pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1). Wpływ wieku na farmakokinetykę kryzotynibu nie był formalnie oceniany.

Elektrofizjologia serca

Potencjalne wydłużenie odstępu QT pod wpływem kryzotynibu oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali kryzotynib 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 kryzotynibu na odstępy QT. U czterech z 382 pacjentów (1,0%) stwierdzono QTcF (odstęp QT skorygowany metodą Fridericia) ≥ 500 ms, a u 15 z 364 pacjentów (4,1%) wydłużenie od wartości wyjściowej QTcF ≥ 60 ms, w automatycznej ocenie zapisu EKG z urządzenia. Analiza tendencji

centralnej danych QTcF wykazała, że największa górna granica dwustronnego przedziału ufności (90% CI) dla QTcF wynosiła < 15 ms w punktach czasowych określonych w protokole. Analiza farmakokinetyczna/farmakodynamiczna sugerowała związek pomiędzy stężeniem kryzotynibu w osoczu a QTc (patrz punkt 4.4).

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 pachytenu, 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 5 razy przewyższający ekspozycję kliniczną u ludzi, na podstawie AUC. Inne wyniki obejmowały wpływ na wątrobę (zwiększenie aktywności transaminaz) 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 aneugeniczną 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 4-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/dobę przez 28 dni (ekspozycja około 2 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/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/dobę (przewyższających około 0,8 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/dobę (przewyższających 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/dobę, podawanej raz na dobę przez 28 dni (przewyższającej około 7 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 mikrokryształiczna
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 szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

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

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

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(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) 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**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) 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

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• 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:

1. XALKORI powoduje wydłużenie odstępu QTc, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowej (np. *Torsade de Pointes*) lub nagłego zgonu.
2. 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).
3. XALKORI należy podawać ostrożnie pacjentom:
 - a. z dodatnim wywiadem lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc,
 - b. przyjmującym produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstę QT.
4. U tych pacjentów podczas stosowania produktu XALKORI należy rozważyć okresowe monitorowanie elektrokardiogramów i elektrolitów.
5. U pacjentów, u których rozwinie się wydłużenie odstępu QTc stopnia 3. należy odstawić XALKORI do uzyskania stopnia ≤ 1 , wówczas powrócić do dawki 200 mg dwa razy na dobę.
6. U pacjentów, u których rozwinie się wydłużenie odstępu QTc stopnia 4. należy na stałe odstawić XALKORI.
7. XALKORI może powodować zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, błyski, zamazane widzenie, osłabienie widzenia oraz męty w ciele szklonym.
8. W przypadku utrzymywania się zaburzeń widzenia lub ich nasilenia należy rozważyć konsultację okulistyczną.
9. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu XALKORI z silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 oraz z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.
10. Konieczność informowania pacjentów o ryzyku wydłużenia odstępu QTc i zaburzeniach widzenia oraz o tym, na jakie objawy należy zwrócić uwagę i jakie powziąć działania.
11. Rolę i zastosowanie Karty Ostrzegawczej Pacjenta.

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu odpowiedzenia na pytanie dotyczące porównania stosunku korzyści do ryzyka (kryzotynib vs. chemioterapia) u pacjentów z histologicznym rozpoznaniem ALK-dodatnim NSCLC innym niż gruczolakorak, podmiot odpowiedzialny musi dostarczyć dane z badania porównawczego (A8081007) w celu odpowiedzenia na pytanie dotyczące porównania stosunku korzyści do ryzyka dla kryzotynibu (PFS/OS/ORR/bezpieczeństwo) vs. chemioterapia u pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC wg rozpoznania histologicznego (gruczolakorak vs. inne rozpoznanie).	1K 2013

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z Artykułem 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć CSR badania A8081007, który jest oczekiwany w 1. kwartale 2013. CSR powinien również zawierać szczegółową analizę wyników leczenia <i>post-progression</i> w badaniu 1007, jak również skuteczność i dane wyjściowe wg rasy (kaukaska/azjatycka) w grupach leczenia.	1K 2013
Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa (SAE i zgony) oraz skuteczności (PFS, OS) dla obu badań 1001 i 1005. Podmiot odpowiedzialny powinien porównać i wyjaśnić ewentualne różnice w OS dla kryzotyribu w 3 badaniach (1001, 1005 i 1007).	1K 2013
Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć przegląd dotyczący bezpieczeństwa dla głównych (ciężkich) zaburzeń wątroby ze wszystkich dostępnych głównych badań kryzotyribu (w tym 1001, 1005 i 1007).	1K 2013

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(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

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

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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

XALKORI 200 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XALKORI 200 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

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

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

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

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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

XALKORI 250 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XALKORI 250 mg kapsułki twarde
Kryzotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

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

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/793/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

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.

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 (wymienione w punkcie 6).
- 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, w tym trudności w oddychaniu lub duszność, 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 występują zaburzeniach widzenia (widzenie błysków światła, zamazane widzenie oraz podwójne widzenie).
- jeżeli pacjent jest aktualnie leczony jakimikolwiek innymi lekami, wymienionymi w punkcie **Inne leki i XALKORI**.

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.

Inne leki i XALKORI

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych 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, itraconazol, 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:

- Alfentanył i inne krótko działające leki opioidowe, np. fentanyl (leki przeciwbólowe stosowane w trakcie zabiegów operacyjnych).
- Chinidyna, digoksyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid, werapamil, diltiazem, stosowane w leczeniu chorób serca.

- Pimozyd, stosowany w leczeniu chorób psychicznych.
- Cyzapryd, stosowany w leczeniu chorób żołądka.
- Cyklosporyna, syrolimus 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.
- Kolchicina, 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 cholinesterazy, 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, stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

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.

XALKORI z jedzeniem i piciem

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 zajść 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 XALKORI może działać szkodliwie na dziecko. Jeśli istnieje możliwość, że osoba przyjmująca ten lek może zajść 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 kapsulek, 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 kapsulek w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

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”):

- Nieprawidłowa czynność 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.
- 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.

Inne działania niepożądane leku XALKORI mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby we krwi.
- Zaburzenia widzenia (widzenie błysków światła, zamazane widzenie lub podwójne widzenie, często występujące wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekiem XALKORI).
- Neuropatia (uczucie drętwienia lub mrowienia w stawach, kończynach lub mięśniach).
- Leukopenia (zmniejszenie liczby krwinek białych, w tym neutrofilów i limfocytów, które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń).
- Zawroty głowy.
- Zmęczenie.
- Obrzęk (nadmierna ilość płynu w tkankach, powodująca obrzęk dłoni i stóp).
- Zaburzenia ze strony żołądka, w tym nudności, wymioty, biegunka, zaparcie oraz zaburzenia przełyku.
- Zmniejszenie apetytu.
- Zaburzenia smaku.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100)

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość).
- Niestrawność.
- Zwolnienie czynności serca.
- Wysypka skórna.
- Hipofosfatemia (małe stężenie fosforanów we krwi, które może powodować dezorientację lub osłabienie mięśni).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 1000)

- Zamknięte przestrzenie wypełnione płynem w nerkach (złożone torbiele nerek).

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 szczególnych środków ostrożności 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. Kapsułki leku XALKORI dostępne są w różnych mocach.
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 kapsulek twardych oraz w plastikowych butelkach zawierających 60 kapsulek 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 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 6 405 328

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia 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

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 AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

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